

# Kartlegging av forbruk av antibakterielle midler til hund i Norge

*En reseptstudie*

**Mari Kristiansen Kvaale**



Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

**UNIVERSITETET I OSLO**

Våren 2010

# **Kartlegging av forbruk av antibakterielle midler til hund i Norge**

Masteroppgave i mikrobiologi for graden *Master i farmasi* ved  
Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt,  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet,  
Universitetet i Oslo

Oppgaven ble utført ved avdeling for helseovervåking,  
Veterinærinstituttet, Oslo

Veiledere:

Professor Kari Grave,  
Institutt for mattrygghet og infeksjonsbiologi,  
Norges Veterinærhøgskole/  
Avdeling for helseovervåking,  
Veterinærinstituttet

Forsker Madelaine Norström,  
Avdeling for helseovervåking,  
Veterinærinstituttet

Førsteamanuensis Ole Andreas Økstad,  
Avdeling for farmasøytisk biovitenskap,  
Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Mari Kristiansen Kvaale  
Mai 2010

## Forord

Arbeidet med denne masteroppgaven har vært veldig interessant og lærerikt. Det har gitt meg en utvidet forståelse av hvorfor det er viktig å overvåke bruk av antibakterielle midler og av hvordan resistens kan spres mellom mennesker og dyr. Fordi oppgaven min omhandler et dagsaktuelt tema, har jeg opplevd dette arbeidet som svært meningsfylt. Det er et arbeid som kanskje kan være et nyttig bidrag til videre studier og til videre overvåking av bruk av antibakterielle midler. Jeg vil takke alle som har bidratt til at denne oppgaven lot seg gjennomføre, for en spennende og minnerik tid.

Først og fremst vil jeg rette en stor takk til Kari Grave for uvurderlig oppfølging og lærerik veiledning. Hennes verdifulle tilbakemeldinger, gode humør og engasjement har virkelig vært inspirerende.

Jeg vil også rette en stor takk til Madelaine Norström for meget god oppfølging og hjelpsomhet og, ikke minst, for svært nyttig hjelp med generering av kartdata under arbeidet med oppgaven.

En takk rettes også til alle på Avdeling for helseovervåking på Veterinærinstituttet for et hyggelig arbeidsmiljø og for at jeg fikk skrive oppgaven min der. En spesiell takk til Birgitte Fineid og Malin Jonsson, som jeg delte kontor med, for hyggelige stunder og samtaler. Takk rettes også til Attila Tarpai for hans hjelpsomhet med å løse datatekniske vanskeligheter, samt Anja Bråthen Kristoffersen for hjelp med de statistiske analysene.

I tillegg vil jeg takke venner og familie for all støtte, forståelse og oppmuntring. Dette har betydd mye for meg.

Takk også til mine gode venner, Margreth og Solveig, for trivelige lunsjpauser.

Takk til Kristian for tålmodighet, forståelse og interesse.

Til slutt vil jeg takke Miko, verdens beste firbente venn. Han er med i det statistiske materialet i denne oppgaven da han også har gjennomgått kurer med antibiotika og fått erfare

hvordan dette kan påvirke kroppen. Han er et imidlertid et bevis på at fine turer, trofasthet og et fantastisk vennskap er vår beste medisin.

Mari K. Kvaale,

Oslo, mai 2010

# Innhold

<b>FORORD.....</b>	<b>1</b>
<b>INNHold.....</b>	<b>3</b>
<b>SAMMENDRAG .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INNLEDNING .....</b>	<b>7</b>
1.1 HISTORIKK .....	7
<b>2 BAKGRUNN.....</b>	<b>10</b>
2.1 HVILKE ANTIBAKTERIELLE MIDLER KAN FORSKRIVES TIL HUND .....	10
2.2 DE VANLIGSTE BAKTERIELLE INFEKSJONENE HOS HUND OG ANBEFALTE BEHANDLINGSREGIMER .....	11
2.2.1 Infeksjoner i munnhulen .....	11
2.2.2 Infeksiøse tarmsykdommer .....	12
2.2.3 Sykdommer i respirasjonsorganene .....	12
2.2.4 Hudsykdommer.....	12
2.2.5 Sykdommer i urinveiene .....	13
2.2.6 Sykdommer i kjønnsorganene.....	13
2.2.7 Andre bakteriesykdommer.....	14
2.2.8 Kirurgiske inngrep .....	14
2.3 ANTIBIOTIKAGRUPPER OG DERES VIRKNINGSMEKANISMER.....	15
2.3.1 Tetracykliner .....	15
2.3.2 Amfenikoler .....	15
2.3.3 Betalaktamantibakterielle midler.....	15
2.3.4 Sulfonamider og trimetoprim .....	17
2.3.5 Makrolider og linkosamider.....	18
2.3.6 Aminoglykosider.....	19
2.3.7 Kinoloner.....	19
2.3.8 Pleuromutiliner .....	20
2.4 ANTIBIOTIKARESISTENS .....	21
2.4.1 Iboende resistens.....	21
2.4.2 Ervervet resistens.....	22
2.4.3 Resistensmekanismer og utvikling av resistens.....	22
2.4.3.1 Nedsatt permeabilitet.....	23
2.4.3.2 Aktiv efflukspumping .....	24
2.4.3.3 Enzymatisk inaktivering.....	26
2.4.3.4 Modifisering eller beskyttelse av målmolekylet .....	27
2.4.3.5 Andre mekanismer .....	29

---

2.4.4	Kryss- og koresistens.....	31
2.4.5	Spredningsmekanismer.....	31
2.4.6	Definisjon og måling av resistens .....	35
2.5	OVERVÅKNING AV ANTIBIOTIKAFORBRUK – OG RESISTENS.....	37
2.5.1	Overvåkingsprogram.....	37
2.5.2	Datakilder.....	37
2.5.3	Klassifikasjonssystem.....	38
2.5.4	Epidemiologisk måleenhet.....	38
2.5.5	Overvåkning av resistens .....	39
2.5.6	Generelt om utvikling og spredning av resistens .....	40
2.6	FORMÅLET MED STUDIEN .....	43
<b>3</b>	<b>MATERIALE OG METODE .....</b>	<b>44</b>
3.1	DESIGN.....	44
3.2	STUDIEPOPULASJON .....	44
3.3	RESEPTDATA .....	44
3.4	ANDRE DATAKILDER .....	45
3.5	ANALYSE OG DATABEARBEIDELSE .....	46
<b>4</b>	<b>RESULTATER.....</b>	<b>48</b>
4.1	FORSKRIVNING AV MIDLER TIL SYSTEMISK BRUK.....	50
4.2	FORSKRIVNING AV KRITISK VIKTIGE ANTIBAKTERIELLE MIDLER.....	54
4.3	GEOGRAFISK FORDELING .....	55
<b>5</b>	<b>DISKUSJON.....</b>	<b>62</b>
5.1	MATERIALE OG METODE .....	62
5.2	RESULTATER .....	64
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON.....</b>	<b>70</b>

## Sammendrag

**Bakgrunn og formål:** All bruk av antibakterielle midler kan bidra til utvikling og spredning av antibiotikaresistens ved at de følsomme bakteriene dør og de resistente bakteriene overlever, såkalt seleksjonspress. Økt forekomst av resistens kan redusere effekten av behandling av bakterielle infeksjoner. Data over antibiotikaforbruket både til mennesker, dyr og planter er svært viktig for å kunne etablere god antibiotikapolitikk og for å kunne identifisere eventuelle faktorer som bidrar til å utvikle og spre resistens. Direkte kontakt mellom dyr og mennesker er, i tillegg til mat, en viktig smittevei for resistente bakterier. I dagens samfunn er det vanlig at hunder og mennesker lever tett sammen og risiko for spredning av resistente bakterier mellom hunder og deres eiere er derfor til stede. Formålet med denne studien var å kartlegge antibiotikaforbruket og forskrivningsmønsteret til hunder i Norge i perioden 2004-2008, samt å undersøke om data fra Reseptregisteret kan benyttes til risikobasert prøvetaking av resistensforekomst hos hund.

**Materiale og metode:** Kartlegging av forbruk av antibakterielle midler til hund i perioden 2004-2008 ble gjennomført ved bruk av data fra Reseptregisteret som besto av totalt 725 071 ekspederte resepter til hund og 75 142 ekspederte resepter til bruk i veterinærens egen praksis. Gruppene som ble inkludert var tarmantiseptika og antibakterielle midler til systemisk bruk, til intramammær bruk, til utvortes bruk og til behandling av infeksjoner i øyne og ører. Data for antall hunder (N=403 000) ble hentet fra Norsk Kennel Klub og geografiske data ble hentet fra Statens kartverk. Data ble analysert ved hjelp av SAS Enterprise Guide version 4 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), R versjon 2.10.1, samt ArcGIS 9.2 (ESRI, Redlands, CA, USA). Måleenheter for forbruket er antall ekspederte resepter/1000 hunder per år og antall ekspederte resepter/hund i geografisk område per år.

**Resultater:** Det ble observert en signifikant økning i antall ekspederte resepter på antibakterielle midler til hund på 13,4 % i studieperioden. Av midler til systemisk bruk, som var den hyppigst forskrevne terapeutiske gruppen, ble det observert en signifikant økning i bruken av amoxicillin+klavulansyre. Bruken av kinoloner, som er en av antibiotikagruppene som er klassifisert som kritisk viktige for humanmedisinen, viste også en signifikant økning. Det ble funnet geografiske forskjeller i forbruket og i forskrivningsmønsteret av antibakterielle midler til hund. På Østlandet og på Vestlandet ble det detektert kommuner som inngikk i områder med et signifikant høyere forbruk (kluster) av antibakterielle midler

sammenliknet med resten av landet. For forskrivningsmønsteret av midlene til systemisk bruk ble det detektert klustere i de samme områdene som for forbruket, men det ble også funnet klustere på Sørlandet og i deler av Finnmark for enkelte av midlene.

**Konklusjon:** Det anbefales å gjøre ytterligere studier for å identifisere hva som er årsakene til den observerte økningen i forbruket av antibakterielle midler til hund i perioden 2004-2008. Data fra Reseptregisteret kan benyttes til risikobasert prøvetaking av resistensforekomst hos hund i kommunene som inngår i klustere. Det bør imidlertid gjøres videre studier på et regionsnivå for å få mer valide resultater. Videre vil data fra Reseptregisteret kunne benyttes i forbindelse med veiledning og kvalitetssikring av antibiotikabruk til hund.



# 1 Innledning

## 1.1 Historikk

Antibiotika er stoffer som produseres av bakterier og som kan drepe eller hemme veksten av andre bakterier. Antibakterielle midler omfatter både antibiotika, som er naturlige stoffer (for eksempel benzylpenicillin og fenoksymetylpenicillin), samt semi-syntetiske (for eksempel amoksisillin) og syntetiske stoffer (for eksempel sulfonamider og kinoloner). Imidlertid benyttes ofte begrepet antibiotika som en fellesterminologi for alle disse stoffene og i denne oppgaven brukes derfor begrepene antibiotika og antibakterielle midler om hverandre (Guardabassi and Courvalin 2006).

Den “antibiotiske æra” begynte i 1910 med salvarsan, som viste seg å være effektiv i behandling av syfilis, og i 1930-årene kom de første sulfonamidene. Penicillinet ble oppdaget av Alexander Fleming i 1928 (Fleming 2001) men ble ikke brukt til terapeutisk behandling før i 1941. Kort tid etter at penicillinene var blitt introdusert til bruk til mennesker ble de også tatt i bruk til behandling av bakterielle infeksjoner hos dyr (Swann 1969). Antibakterielle midler er blitt en av de viktigste legemiddelgruppene i veterinærmedisinen, og det er generelt de samme antibakterielle midlene som brukes både til mennesker og dyr (Grave et al. 2008).

Ikke lenge etter oppdagelsen av penicillinet ble det funnet at bakterier hadde ervervet resistens mot dette stoffet. I 1945 advarte Fleming i et intervju i New York Times om at bakterier kan utvikle mekanismer for å unngå effekten av penicillin dersom stoffet misbrukes; ”microbes are educated to resist penicillin”(Edqvist and Pedersen 2001). Resistens hadde da blitt funnet i flere typer bakterier som forårsaket alvorlige infeksjoner. Allerede tidlig på 1950-tallet var problemet med resistens blitt gjort alminnelig kjent overfor leger, veterinærer og farmasøyer gjennom fagpressen (Edqvist and Pedersen 2001).

Den potensielle risikoen for utvikling av resistente bakterier hos dyr som følge av bruk av antibiotika, med mulige konsekvenser for humanmedisinen, ble et tema tidlig på 1960-tallet. Dette skyldtes i hovedsak påvisningen som ble gjort av resistensoverføring mellom ulike gramnegative tarmbakterier (Watanabe 1963) og spredning av multiresistente *Salmonella* fra dyr til mennesker (Anderson and Lewis 1965). Dette førte til at det ble stilt spørsmål rundt bruken av antibiotika til dyr og spesielt angående bruken av antibiotika som vekstfremmende

fôrtilskudd til produksjonsdyr (Smith 1968). På grunn av stadig økende bekymring over matbårne infeksjoner med multiresistente *Salmonella*, ble en uavhengig rådgivende komité opprettet av regjeringen i Storbritannia i 1968 (Swann 1969). Formålet med komiteen, som ble ledet av professor Michael Swann, var å undersøke overføringen av antibakteriell resistens og konsekvensene for menneskers og dyrs helse som følge av bruk av antibakterielle midler i veterinærmedisinen og som vekstfremmere tilsatt i fôr. Swann-komiteens viktigste anbefalinger var at kun antibiotika som hadde liten eller ingen anvendelse som terapeutiske midler til dyr og mennesker skulle kunne brukes som vekstfremmende midler. Antibiotika skulle også kunne benyttes som vekstfremmere dersom slik bruk ikke ville føre til resistensutvikling og dårligere effekt når midlene ble brukt terapeutisk (Swann 1969).

Det skulle gå nærmere 30 år før anbefalingene fra Swann-komiteen ble implementert i Europa. Fra 1. januar 2006 ble alle markedsføringstillatelser for antibiotika som vekstfremmere trukket tilbake i EU. Den viktigste årsaken til dette var den såkalte avoparcin-saken. Avoparcin, som er et glykopeptid-antibiotika, ble fra midten av 1970-årene benyttet som et vekstfremmende fôrtilskudd hos kylling, kalkun og gris i en rekke europeiske land, og i Norge ble det brukt til fjørfe fra 1986 (Anadon et al. 2006; Borgen et al. 2001). Seleksjonspresset som oppsto som følge av bruken av avoparcin som vekstfremmer førte til utvikling og spredning av avoparcinresistente enterokokker hos fjørfe og gris. Dette var en naturlig følge av at antibakterielle midler generelt ikke bare påvirker sykdomsfremkallende bakterier, men også vil kunne selektere for resistens i normalfloraen, som for eksempel i enterokokker. Bruk av avoparcin medfører også at det kan utvikle seg (kryss)resistens mot vankomycin (Klare et al. 1995) og i 1993 kom de første rapportene om at det hadde oppstått et reservoar av vankomycin-resistente enterokokker (VRE) i miljøet og i normalfloraen hos mange dyr (Bates et al. 1993; Klare et al. 1993).

Siden enterokokker kan overføres ved fecal forurensning av kjøtt under slakteprosessen, og ettersom enterokokkene er svært varmeresistente, kan VRE ende opp i tarmen på mennesker, for eksempel hvis hygienen på slakteriet er for dårlig. VRE-genene i animalske og humane VRE er identiske, og VRE fra dyr (for eksempel kjøtt) kan kolonisere menneskers tarm og overføre vankomycin-resistens til humane enterokokker (Simonsen et al. 1998) Dette kan få alvorlige konsekvenser siden vankomycin kan være eneste behandlingsalternativ ved alvorlige infeksjoner forårsaket av enterokokker og stafylokokker, som for eksempel meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)(Salyers and Whitt 2002a).

Avoparcin-saken førte til at ikke bare vitenskapelige kongresser, men også EU og viktige internasjonale organisasjoner som World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization (FAO) og World Animal Health Organization (OIE) satte antibiotikaresistens på dagsordenen. Dette resulterte blant annet i at WHO, FAO og OIE publiserte retningslinjer og tiltak som skulle bidra til å hindre videre utvikling og spredning av resistens som følge av bruk av antibakterielle midler til dyr (World Health Organization 2004b; World Health Organization 2004a). Et av tiltakene som ble anbefalt var å sette opp overvåkningsprogrammer for antibiotikaforbruk og antibiotikaresistens hos produksjonsdyr og kjæledyr i alle land. Bakgrunnen for dette er at slike data er viktige for å kunne foreta risikovurderinger med hensyn til utvikling av resistens hos dyr som følge av bruk av antibakterielle midler. Dataene er også viktige for å kunne evaluere effekten av for eksempel forbud eller innskrenkninger i bruken av slike midler i veterinærmedisinen. Videre har WHO definert kinoloner, makrolider og 3. og 4. generasjon cefalosporiner som kritisk viktige antibakterielle midler (CIA= critically important antimicrobials) for humanmedisinen fordi de ofte er eneste behandlingsalternativ ved alvorlige infeksjoner. Det er derfor svært alvorlig dersom bakterier i dyr eller mennesker utvikler resistens mot disse midlene.

Til nå har det i hovedsak vært mest fokus på kartlegging av forbruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr på grunn av faren for overføring av matbårne antibiotikaresistente bakterier, slik som for eksempel *Salmonella* og *Campylobacter*. Disse bakteriene regnes som de viktigste zoonotiske bakteriene med hensyn til overføring av resistens fra dyr til mennesker (Anonym 2009a). Det har imidlertid blitt økt fokus på kjæledyr som reservoar til resistens hos mennesker, og spesielt som et reservoar til MRSA. Økt dokumentasjon på resistensoverføring mellom kjæledyr og mennesker gjør også at det blir økt fokus på bruken av antibakterielle midler til kjæledyr. Dette gjelder særlig hund og katt på grunn av den tette kontakten med deres eiere (NORMNORM-VET 2009; Morgan 2008; Prescott 2008).

## 2 Bakgrunn

### 2.1 *Hvilke antibakterielle midler kan forskrives til hund*

Alle legemidler, inkludert antibakterielle midler, som anvendes til hund i Norge er reseptpliktige. Legemidler til dyr kan i utgangspunktet kun rekvireres av veterinærer og dette er hjemlet i "Lov om veterinærer og annet dyrehelsepersonell" av 15. juni 2001, heretter kalt veterinærloven. Der står det: "§ 17. *Rekvirering av legemidler til dyr*; Bare veterinærer kan rekvirere reseptpliktige legemidler til dyr." Det eneste unntaket fra veterinærenes enerett til rekvirering av legemidler til dyr er gitt i veterinærloven (også i § 17) der det står: "Uten hinder av første ledd kan fiskehelsebiologer rekvirere reseptpliktige legemidler til akvatiske dyr, unntatt sjøpattedyr.

I veterinærlovens tredje ledd i § 17 står det imidlertid at "*Departementet kan helt eller delvis forby rekvirering av bestemte legemidler til dyr. Den samme retten har det departementet som helselovgivningen hører under.*" Dette innebærer at Landbruks- og mat departementet, samt det departementet som forvalter legemiddellovgivningen (Helsedepartementet), kan bestemme at enkelte legemidler ikke skal kunne rekvireres til dyr. Det vil si at departementene kan innskrenke veterinærenes frie forskrivningsrett. En slik innskrenking kan være aktuell på grunn av uheldig resistensutvikling hos dyr. Det kan for eksempel være aktuelt med innskrenking eller forbud mot rekvirering av enkelte klasser av antibakterielle midler godkjent til bruk til mennesker, for eksempel 3. og 4. generasjons cefalosporiner som står på WHO sin liste over antibakterielle midler som er kritisk viktige for humanmedisinen (World Health Organization 2007).

Veterinærers rekvireringsrett er videre regulert av § 2.3 i "Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek" av 27. april 1998: "*Veterinær med norsk autorisasjon eller lisens har, med de begrensninger som er gitt, rett til å rekvirere de legemidler som er nødvendige for utøvelse av veterinærvirksomheten, herunder rekvirering til dyreeiere til bruk for dyr.*" Dette innebærer at veterinærene i utgangspunktet har fri forskrivningsrett av legemidler til dyr og kan derved rekvirere antibakterielle humanpreparater til hund.

Veterinærenes bruk av legemidler er videre regulert i § 4 i "Forskrift om bruk av legemidler til dyr" av 16. januar 2007, den såkalte forskrivningskaskaden. Denne gir veterinærene rett til å bruke antibakterielle humanpreparater til hund men krever at førstevalg skal være et preparat som er godkjent til hund og til den aktuelle indikasjonen. Dersom et slikt preparat ikke finnes kan veterinæren forskrive et annet veterinærpreparat som er godkjent til en annen dyreart eller en annen indikasjon. Tredje valg vil være et humanpreparat som er godkjent i Norge, eller et veterinærpreparat som er godkjent i et annet EØS-land. For å kunne bruke et antibakterielt middel som ikke har markedsføringstillatelse i Norge må veterinæren søke Statens legemiddelverk (såkalt godkjenningfritak). Et siste alternativ er å benytte et apotekfremstilt preparat, men det er lite aktuelt i praksis på grunn av at dette vil bli mye dyrere enn å bruke farmasøytiske spesialpreparater.

I Norge er det, i henhold til legemiddelovens § 16, i utgangspunktet kun apotek som kan selge legemidler til bruk på dyr. Et av unntakene fra apotekmonopolet er at (§ 17, annet ledd i samme lov) veterinærer kan "...kreve dekket utlegg til legemidler som er brukt under behandlingen av en pasient eller et dyr, eller som er utlevert til bruk inntil midlene kan skaffes fra apotek".

## ***2.2 De vanligste bakterielle infeksjonene hos hund og anbefalte behandlingsregimer***

Forbruksdata for antibakterielle midler til hund må blant annet vurderes i forhold til hvilke bakteriesykdommer som er aktuelle, samt i forhold til data over insidens eller forekomst av disse lidelsene. I det følgende beskrives kort de bakterielle infeksjonssykdommene som er vanligst hos hund samt anbefalinger om hvordan disse bør behandles. Informasjon om dette er hentet fra en publikasjon gitt ut av Statens legemiddelkontroll (Statens legemiddelkontroll 2000) og en oversiktsartikkel fra Norsk veterinærtidsskrift (Heiene et al. 2004).

### **2.2.1 Infeksjoner i munnhulen**

Periodontitt (tannkjøttbetennelse) er den vanligste infeksjonssykdommen i munnhulen hos hunder. Profesjonell og grundig utført tannrens anses som den viktigste behandlingen, men i enkelte tilfeller kan behandling antibiotika være indisert. Da vil ampicillin eller amoksisillin være førstevalg, mens klindamycin vil være andrevalg. Tannrotabscesser er også relativt

vanlig og disse kan behandles med amoksisillin, eventuelt med kombinasjonen amoksisillin+klavulansyre (Heiene et al. 2004).

### 2.2.2 Infeksiøse tarmsykdommer

Infeksiøse tarmsykdommer er som oftest forårsaket av virus og sjeldent av bakterier, med diaré som det vanligste symptomet. Hos hund er den vanligste årsaken til diaré imidlertid ikke virus eller bakterier, men relatert til fôret og gir da osmotisk diaré. Antibakteriell terapi er bare indisert ved akutt eller kronisk diaré kombinert med sterk allmennpåkjenning, hemorragisk enteritt og feber, og ved svekket immunforsvar. Hensikten da er å motvirke utvikling av eventuell sepsis. Valg av antibakterielle midler bør være trimetoprim og sulfonamid i kombinasjon (trimetoprim-sulfa) eller amoksisillin (Statens legemiddelkontroll 2000).

### 2.2.3 Sykdommer i respirasjonsorganene

Bakteriell pneumoni er vanlig hos hund og assosieres med *Pasteurella*, *Escherichia coli* (*E.coli*), *Pseudomonas*, *Bordetella bronchiseptica*, streptokokker og stafylokokker. Behandling med antibakterielle midler skal baseres på dyrkning og resistensbestemmelse, men hvis pasienten er dårlig skal behandling settes i gang før prøveresultatene er klare. Førstevalg bør vanligvis være amoksisillin+klavulansyre, andrevalg er trimetoprim-sulfa (Heiene et al. 2004). Ved kennelhoste, som hovedsakelig forårsakes av *Canine adenovirus 2* eller parainfluenzavirus, vil man ofte behandle ved mistenkt eller verifisert bakteriell sekundærinfeksjon og når allmenntilstanden er påvirket. Anbefalt førstevalg er da trimetoprim-sulfa, mens andrevalg er amoksisillin (Statens legemiddelkontroll 2000).

### 2.2.4 Hudsykdommer

Når det gjelder pyodermier er de som oftest forårsaket av *Staphylococcus pseudintermedius* (*S. pseudintermedius*) (NORMNORM-VET 2009), men de kan også forårsakes av *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus schleiferi* (*S. schleiferi*), *Proteus*, *Pseudomonas* og *E. coli*. En rekke diagnostiske tester bør gjøres ved utredning av pyodermier, som for eksempel cytologiprøve. Cytologiprøven bør tas for å verifisere bakterieinfeksjonen og utelukke eventuell gjærsopp (*Malassezia pachydermitis*).

Pyodermier og deres behandling deles oftest inn i hvor dypt ned i huden de sitter. Ved overflatepyodermier (ytre deler av epidermis er angrepet) er det ikke indisert med systemisk administrering av antibakterielle midler, kun lokalbehandling med for eksempel fusidinsyre. Overfladiske pyodermier (epidermis og follikulært epitel er angrepet) behandles systemisk med antibakterielle midler dersom lokalbehandling (for eksempel antiseptisk sjampo som inneholder klorheksidin) ikke er tilstrekkelig. Aktuelle midler er da amoksisicillin+klavulansyre eller eventuelt trimetoprim-sulfa. Dype pyodermier (infeksjonen sitter dypere enn hårfolliklene) behandles både lokalt og systemisk med antibakterielle midler. Midlene bør være bakteriside, slik som for eksempel trimetoprim-sulfa. Cefalosporiner kan ha god effekt, men bør ikke være førstevalg (Statens legemiddelkontroll 2000; Heiene et al. 2004).

Otitt i ytre øret er en annen hyppig forekommende hudsykdom som ofte henger sammen med generelle hudsykdommer som allergi og seborré. Ved slike infeksjoner er det vanligst å behandle med antibakterielle midler i form av øredråper som inneholder fusidinsyre eller oksytetracyklin i kombinasjon med polymyxin B (Heiene et al. 2004).

Antibakteriell behandling av sår, flegmoner og abscesser er ikke alltid nødvendig, men er indisert dersom det er stor sannsynlighet for kontaminasjon.

### **2.2.5 Sykdommer i urinveiene**

Bakteriell urinveisinfeksjon er en av de vanligste infeksjonssykdommene hos hunder og er som oftest forårsaket av *E. coli*. Ved ukomplisert urinveisinfeksjoner bør førstevalg av antibiotika være et bredspektret penicillin (ampicillin, amoksisicillin), alternativt trimetoprim-sulfa. Ved stadig tilbakevendende infeksjoner bør det foretas resistensbestemmelse forut for ny rekvirering av antibakterielt middel. Ved nyrebetennelse anbefales det å ta dyrkingsprøve for resistensbestemmelse og for å finne ut hvilken bakterie som forårsaker infeksjonen. Som straks-behandling kan man benytte trimetoprim-sulfa, ampicillin eller amoksisicillin (Statens legemiddelkontroll 2000).

### **2.2.6 Sykdommer i kjønnsorganene**

En hel rekke sykdommer kan forekomme i kjønnsorganene hos hund. De viktigste sykdommene og deres behandling beskrives i det følgende.

Ved kronisk prostatitt, som ofte skyldes infeksjon med *E. coli*, er førstevalg trimetoprim-sulfa i kombinasjon. Ved akutt prostatitt er trimetoprim-sulfa, ampicillin eller amoksisillin førstevalg.

Pyometra gis ofte til kjenne ved uterin sekresjon som ansamles i uterus. Det er ikke uvanlig at denne tilstanden følges av en sekundær urinveisinfeksjon med *E. coli*. Førstevalg er kirurgi og eventuelt amoksisillin preoperativt. Dersom kirurgi av en eller annen grunn ikke er aktuelt anbefales bruk av amoksisillin eller trimetoprim-sulfa.

Puerperal metritt er en alvorlig tilstand som kan opptre i forbindelse med fødsel og forårsakes ofte av *E. coli*, men også av stafylokokker og streptokokker. Ved behandling er trimetoprim-sulfa eller amoksisillin førstevalg.

Mastitt og skyldes ofte infeksjon med *E. coli* og stafylokokker. Førstevalg ved behandling er systemisk behandling med et smalspektret penicillin mens andrevalg er amoksisillin, ampicillin eller trimetoprim-sulfa.

Vaginititt anbefales behandlet med ampicillin eller amoksisillin (Heiene et al. 2004; Statens legemiddelkontroll 2000).

### **2.2.7 Andre bakteriesykdommer**

Konjunktivitt er relativt vanlig hos hund og er ofte forårsaket av stafylokokker og streptokokker. Lokalbehandling med fucidinsyre-øyedråper i 1-2 uker er som regel tilstrekkelig, andrevalg vil være lokalbehandling med kloramfenikol eller oksytetracyklin i kombinasjon med polymyxin B (Heiene et al. 2004).

### **2.2.8 Kirurgiske inngrep**

Ved kirurgiske inngrep, skader som omfatter store deler av dyret, skader som berører ledd, skader som er eldre enn 4-6 timer, eller er kraftig kontaminert, kan systemisk behandling med antibakterielle midler være indisert. Førstevalg er da amoksisillin, eventuelt i kombinasjon med klavulansyre. Andrevalg vil være trimetoprim-sulfa eller cefaleksin (Statens legemiddelkontroll 2000).

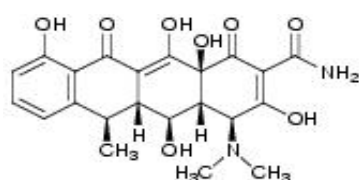


## 2.3 Antibiotikagrupper og deres virkningsmekanismer

I det følgende beskrives de antibiotikagruppene som er vanlige å benytte til hunder. De fleste av disse benyttes også i humanmedisinen.

### 2.3.1 Tetracykliner

Tetracykliner (for eksempel doksycyklin) består som navnet antyder av fire ringstrukturer.



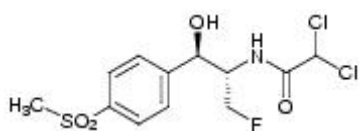
*Doksycyklin*

Disse forbindelsene hemmer proteinsyntesen i bakterier ved å binde seg til 30S-subenheten på ribosomet og på den måten forhindre at tRNA, som er bundet til en bestemt aminosyre, får dannet hydrogenbindinger med et kodon på mRNA. For at tetracykliner skal ha effekt må de kunne penetrere gjennom celleveggen og inn i cytosol slik at de kan binde seg til

ribosomet. Tetracyklinene virker bakteriostatisk overfor en rekke grampositive og gramnegative bakterier, er brukervennlige, har en lav bivirkningsfrekvens, og er økonomiske i bruk (Salyers and Whitt 2002a).

### 2.3.2 Amfenikoler

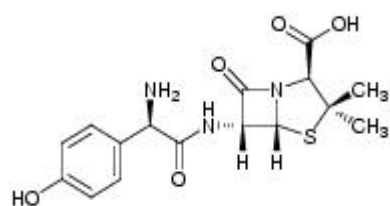
Amfenikoler (for eksempel florfenikol) hemmer proteinsyntesen i bakteriene selektivt ved å binde til 50S-subenheten på ribosomet. Ved binding skjer det en strukturendring slik at



*Florfenikol*

peptidyltransferase hindres i å danne en ny peptidbinding til den voksende peptidkjeden på tRNA (transpeptideringen hemmes) med den følge at bakterienes proteinsyntese opphører. Amfenikoler virker bakteriostatisk overfor både gramnegative og grampositive bakterier (Smith 2004).

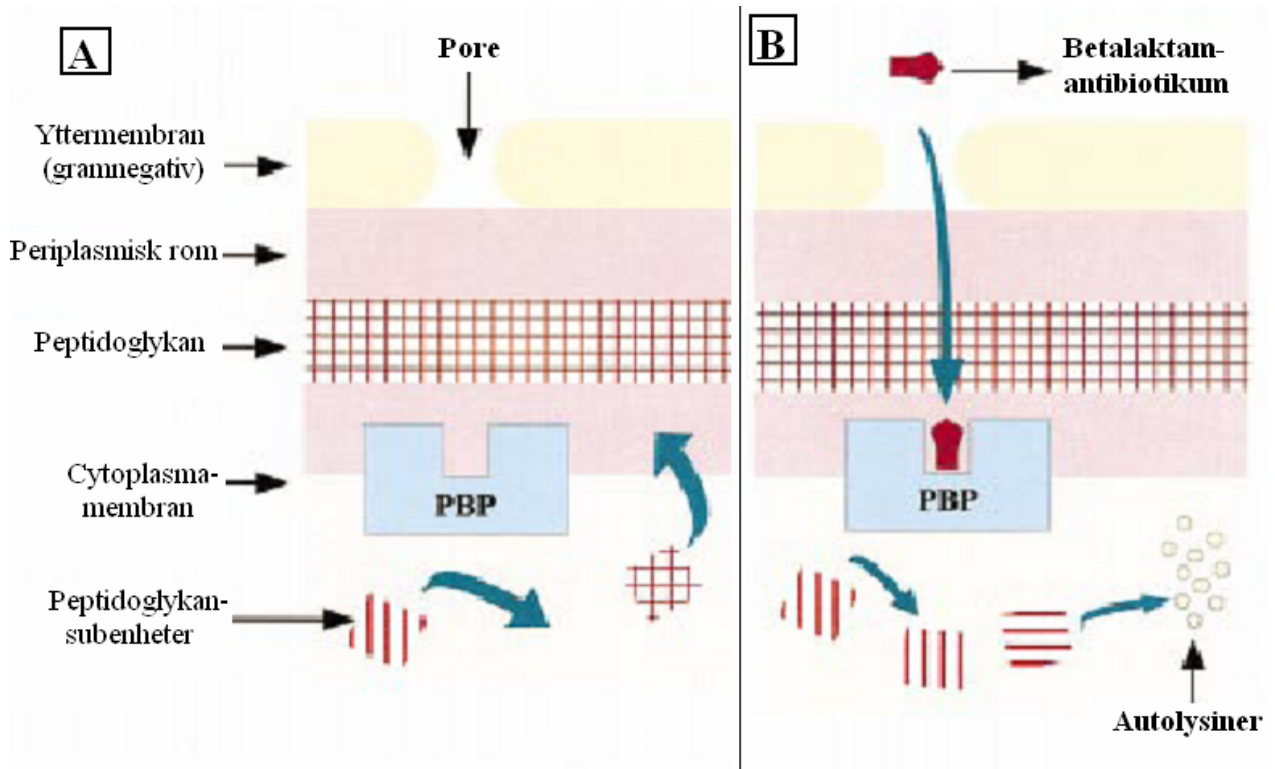
### 2.3.3 Betalaktamantibakterielle midler



*Amoksicillin*

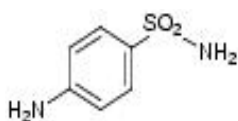
Felles for alle betalaktamene (for eksempel amoksicillin) er at de har en betalaktamring og denne stoffgruppen omfatter penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer og monobaktamer (Lambert 2004).

Peptidoglykan er en vital komponent i celleveggen hos alle bakterier og er ansvarlig for at bakterien holder form og struktur. Hos grampositive bakterier utgjør dette laget ca 50 %, i vekt, av cellemembranen, mens hos gramnegative bakterier utgjør dette laget kun ca 10-20 %. Peptidoglykan er et makromolekyl bestående av glykankjeder (sukkerkjeder) som er kryssbundet av korte peptidkjeder. Transpeptidaser, som også kalles penicillinbindende proteiner (PBP), er enzymene som katalyserer det siste steget i peptidoglykan-syntesen, der glykankjedene kryssbindes til allerede eksisterende peptidoglykan (Figur 2.1A). Betalaktamene virker antibakterielt, oftest bakterisid, ved å hemme denne kryssbindingen ved å binde seg kovalent til transpeptidasene som alternative substrater. På denne måten hindres transpeptidasene i å binde seg til de opprinnelige substratene og kryssbindingen blokkeres (Figur 2.1B). Når syntesen av peptidoglykan og celleveggsyntesen hemmes vil bakterien miste sin form og lysere på grunn av kombinasjonen av svak cellevegg, høyt osmotisk trykk og ukontrollert aktivitet av autolytiske enzymer (autolysiner) i celleveggen. Alle betalaktamene virker hemmende på celleveggsyntesen, men har allikevel noe ulik effekt siden det finnes ulike varianter av transpeptidasene (Lambert 2004). Effekten varierer også med hensyn til hvilke bakterier de virker på. Noen er effektive overfor både grampositive og gramnegative bakterier, mens andre er effektive mot enten grampositive eller gramnegative bakterier (Salyers and Whitt 2002a).



Figur 2.1. A) De penicillinbindende proteinene (PBP) katalyserer kryssbindingen av peptidkjedene i siste trinn av peptidoglykansyntesen. B) Betalaktamer kan hemme denne kryssbindingen ved å binde til PBP. Resultatet av betalaktambindingen er en intracellulær opphoping av peptidoglykan-subenheter. Autolytiske enzymer (autolysiner) aktiveres og bakterien går i oppløsning. Modifisert (Handal and Olsen 2002).

### 2.3.4 Sulfonamider og trimetoprim

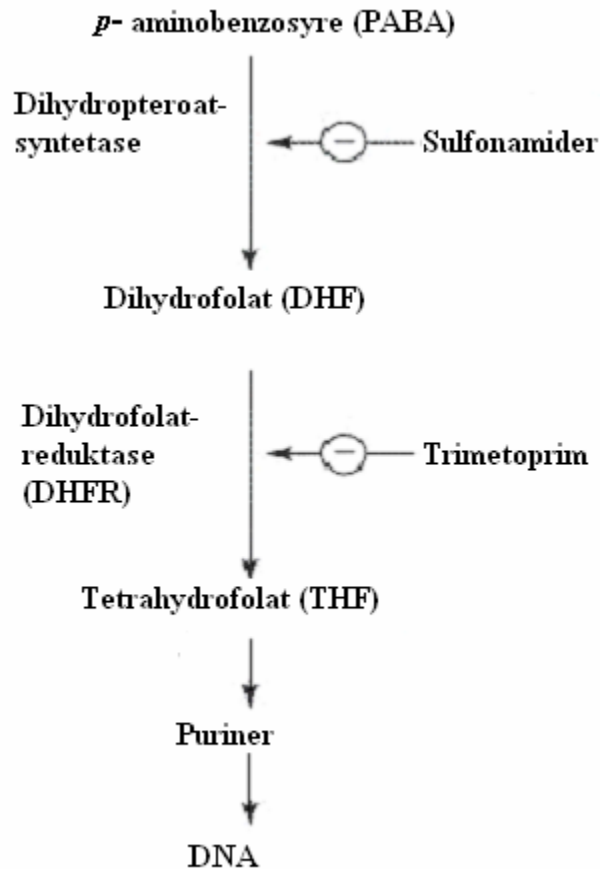


Sulfanilamid

Tetrahydrofolat (THF) er livsnødvendig for både pattedyrceller og for bakterieceller og inngår i blant annet DNA og RNA. Bakteriene kan ikke ta opp THF men produserer THF selv, ved først å syntetisere dihydrofolat (DHF) fra *p*-aminobenzosyre (PABA) som deretter omdannes til THF ved hjelp av enzymet dihydrofolatreduktase (DHFR) (Figur 2.2).

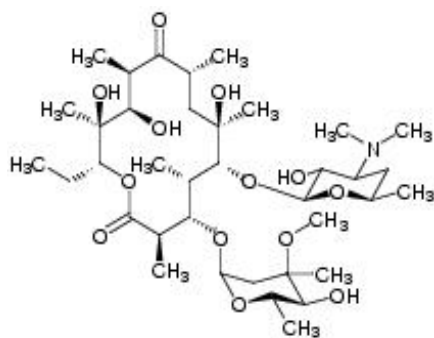
Sulfonamider (for eksempel sulfanilamid) er strukturelt lik *p*-aminobenzosyre (PABA) som er et substrat for enzymet dihydropteroatsyntetase. Sulfonamider konkurrerer (som kompetitiv antagonist) med PABA med de følger at enzymaktiviteten av dihydropteroatsyntetase og produksjonen av THF hemmes. Trimetoprim er strukturelt lik DHF og er en kompetitiv antagonist av DHFR. Det kan være gunstig å bruke trimetoprim og sulfonamider i kombinasjon for å oppnå synergistisk effekt og derved redusere sjansen for

resistensutvikling (Lambert 2004). Begge substansene virker bakteriostatisk overfor en rekke bakterier (Rang et al. 2003).



Figur 2.2. Virkningsmekanisme for sulfonamider og trimetoprim. Modifisert (Rang et al. 2003).

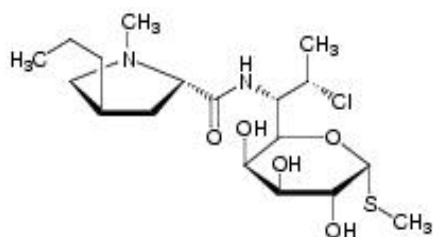
### 2.3.5 Makrolider og linkosamider



*Erythromycin*

Makrolidene (for eksempel erytromycin) er store laktonringer som binder til 50S-subenheten på ribosomet som inkluderer 23S-rRNA-segmentet. Denne bindingen hindrer tRNA i å forflytte seg langs ribosomet (translokasjon) og hemmer derved proteinproduksjonen, noe som gjør at bakterien ikke formerer seg. Makrolidene virker som regel bakteriostatisk overfor de fleste bakterier, men er bakterisid overfor noen grampositive bakterier (Salyers and Whitt 2002a).

Linkosamider (for eksempel klindamycin) er forskjellige fra makrolidene i struktur, men har

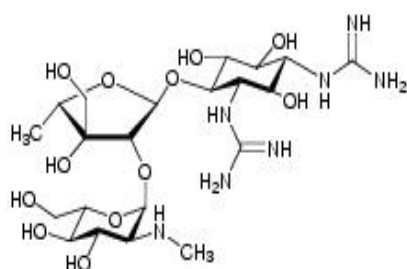


*Klindamycin*

samme virkningsmekanisme og binder seg sannsynligvis til ribosomet på samme eller nesten samme sted som makrolidene. Den mest brukte av linkosamidene er klindamycin, som i hovedsak er brukt mot anarobe bakterier (Salyers and Whitt 2002a).

### 2.3.6 Aminoglykosider

Aminoglykosider er trisakkarider med aminogruupper som har affinitet til nukleinsyrer og dermed binder seg til 30S-subenheten på ribosomet (Salyers and Whitt 2002a). Dette gjør at

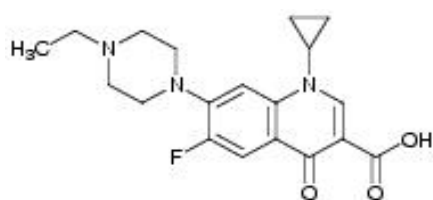


*Dihydrostreptomycin*

50S-subenheten ikke kobles sammen med denne 30S-subenheten for å danne det aktive ribosomet og derved opphører proteinsyntesen og bakterien dør. Aminoglykosider er bakteriside og er effektive mot mange ulike bakterier, men bruken er begrenset på grunn av bivirkninger (Salyers and Whitt 2002a).

### 2.3.7 Kinoloner

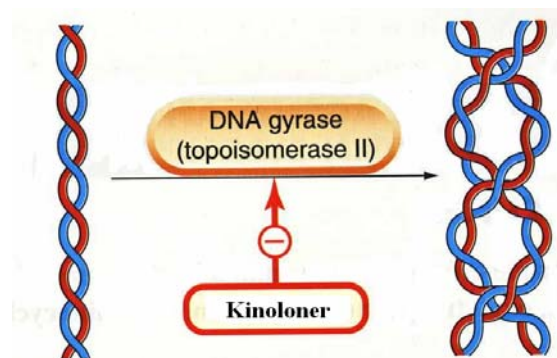
Kinoloner (for eksempel enrofloxacin) virker bakterisid overfor både gramnegative og



*Enrofloxacin*

grampositive bakterier. Dette gjør de ved å hemme to topoisomerase-enzymmer som finnes hos bakteriene; DNA-gyrase (topoisomerase II, se Figur 2.3) som sørger for at DNA har riktig supercoiling (tvinning) og topoisomerase IV som bidrar til separering av DNA-heliksen ved celledeling (Smith 2004). Det ser ut som den antibakterielle effekten forårsakes av enzym-kinolon-

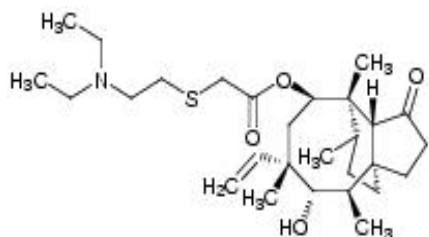
kompleksbinding som fører til manglende supercoiling etter replikasjon slik at kromosomet fragmenterer. Dette kan videre føre til stressresponser i bakterien og deretter død (Lambert 2004).



Figur 2.3. DNA-gyrase, som sørger for riktig supercoiling av DNA-trådene, hemmes av kinoloner (Rang et al. 2003).

### 2.3.8 Pleuromutiliner

Pleuromutiliner (for eksempel tiamulin) hemmer den bakterielle proteinsyntesen ved å kompleksbinde med et spesifikt område, det såkalte peptidyltransferasesenteret, på 50S subenheten av ribosomet. Dette området er forskjellig fra bindingsstedene til andre antibakterielle midler som interagerer med ribosomet. Ved å binde seg til dette området, hemmer pleuromutilinforbindelser dannelsen av peptidbindinger samt dannelsen av de aktive 50S ribosomale subenhetene. Pleuromutiliner virker først og fremst bakteriostatisk og er effektive mot enkelte stafylokokker og streptokokker (Statens legemiddelverk 2007; Long et al. 2006).



*Tiamulin*

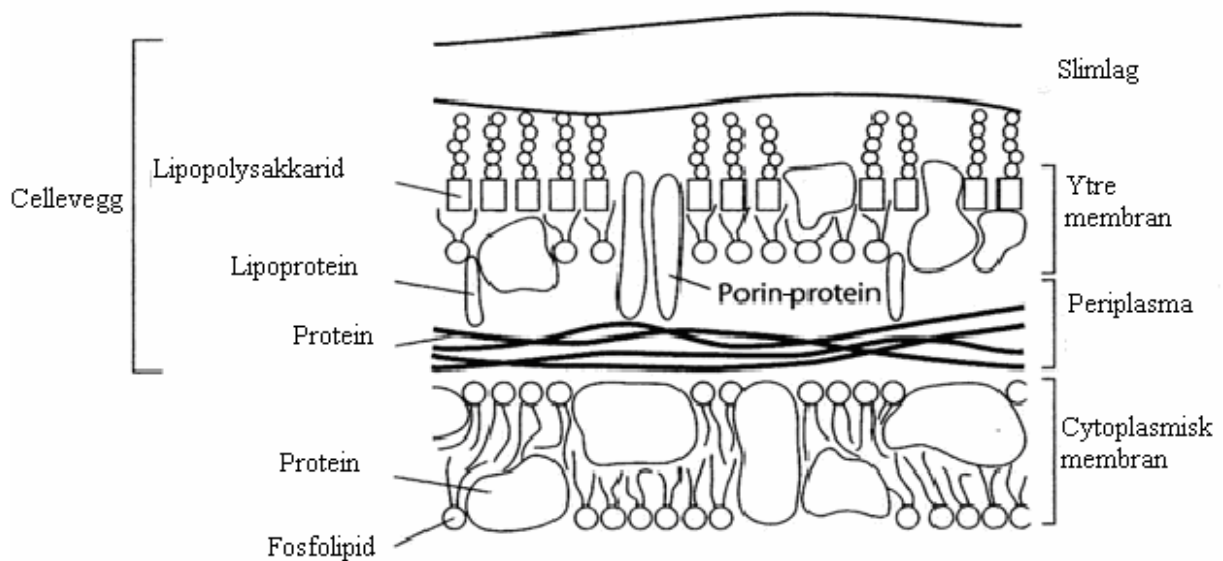
## 2.4 Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens er en egenskap hos bakteriene som gjør disse motstandsdyktige mot antibakterielle midler. Bakteriene blir resistente gjennom å benytte seg av ulike mekanismer der fellestrekket for disse mekanismene er at interaksjonen mellom antibiotikum og målmolekyl blir mindre effektiv eller blokkeres (Høiby et al. 2008). Resistensegenskapene kan enten være iboende eller ervervet.

### 2.4.1 Iboende resistens

Enkelte bakteriestammer er resistente mot antibakterielle stoffer fra naturens side. Dette vil si at bakteriene enten kan ha iboende gener som koder for en bestemt resistensmekanisme, eller at de mangler de strukturelle egenskapene eller metabolske prosessene som det antibakterielle middelet er rettet mot. Den iboende resistensen er en genetisk egenskap som knyttes til kromosomet og overføres ved arv (vertikal overføring) (Sundsford and Simonsen 2008).

Celleveggen i de gramnegative bakteriene (Figur 2.4) er relativt kompleks i forhold til i de grampositive bakteriene. Den består av en ytre membran, periplasma, et tynt peptidoglykanlag og en cytoplasmisk membran (Struelens 2003; Madigan and Martinko 2006). Den ytre membranen er bygget opp av lipopolysakkarider, lipid A, fosfolipider, poriner og lipoproteiner og denne kan være en barriere for både hydrofile og lipofile molekyler. Permeabiliteten over denne membranen varierer mellom forskjellige gramnegative bakteriestammer. *E. coli* er et eksempel på en bakteriestamme med lav permeabilitet mens *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) og *Stenotrophomas maltophilia* har svært lav permeabilitet (Struelens 2003). Noen bakterier, slik som *P. aeruginosa*, anvender flere ulike iboende resistensmekanismer for å beskytte seg mot antibakterielle midler. I tillegg til lav membranpermeabilitet, som i hovedsak omfatter hydrofobe stoffer (for eksempel makrolider), benytter denne bakterien seg av såkalte ”multidrug”-efflukspumper (se 2.4.3.2) samt produksjon av betalaktamaser for å beskytte seg mot antibiotika. Dette resulterer i at *P. aeruginosa* er naturlig resistent mot mange forskjellige antibakterielle stoffer (Hancock and Speert 2000). Et annet eksempel på iboende resistens er kefalosporinresistens hos enterokokker, noe som skyldes at kefalosporinene ikke binder seg til de penicillinbindende proteinene i celleveggen til enterokokkene (Gaustad 2001).



Figur 2.4. Gramnegativ cellevegg. Periplasma inneholder peptidoglykan og enzymer (Greenwood and Whitley 2003).

### 2.4.2 Ervervet resistens

Dersom en bakteriestamme fra naturens side er sensitiv mot et antibakterielt middel, men overlever behandling med dette midlet, skyldes dette at bakteriene har utviklet resistens. Dette kalles ervervet resistens. Bakteriene kan erverve resistens gjennom mutasjoner i eget DNA, eller de kan motta gener som koder for disse egenskapene fra andre bakterier eller fra omgivelsene (horisontal genoverføring av mobile genelementer) (Anonym 2009b; Harbottle et al. 2006). Opptak av fremmed DNA kan skje ved transduksjon, transformasjon og konjugasjon og vil omtales mer utførlig i kapittel 2.4.5.

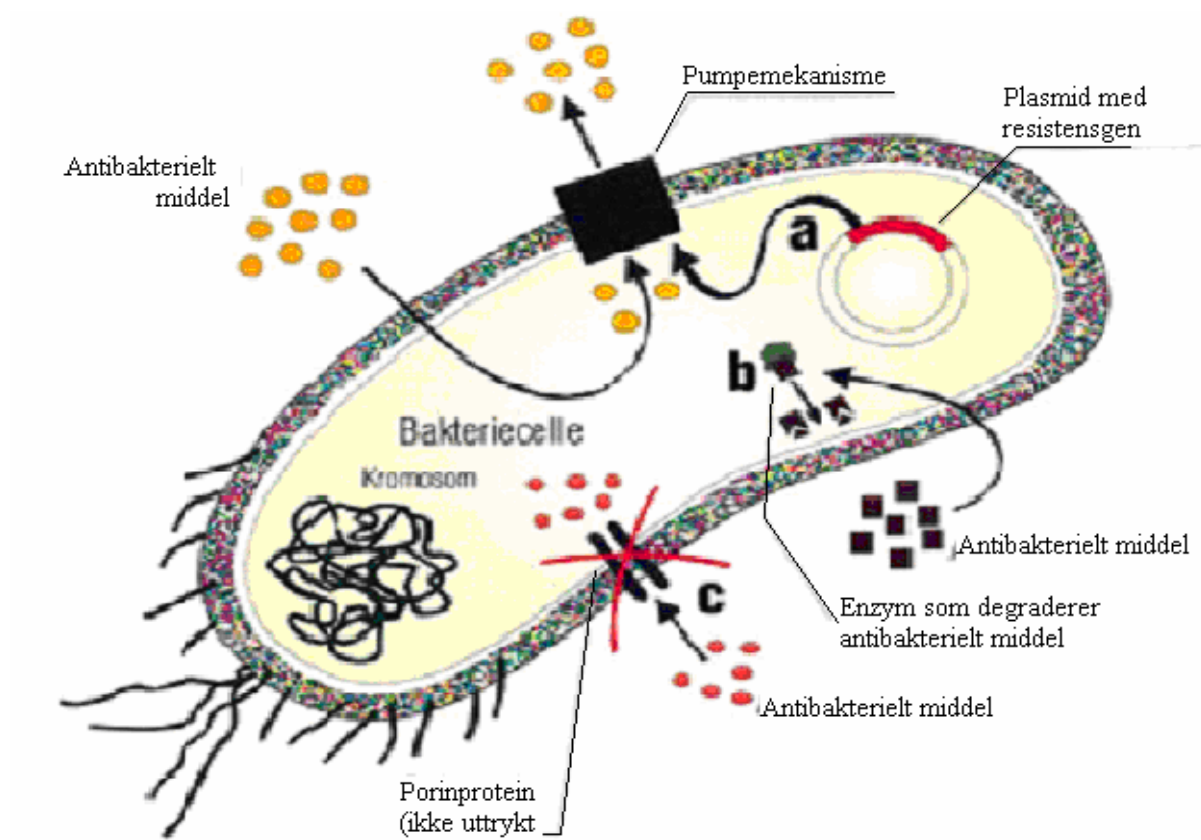
### 2.4.3 Resistensmekanismer og utvikling av resistens

Bakteriene benytter seg av flere ulike resistensmekanismer (Figur 2.5 og Tabell 2.1) i forsvaret mot antibakterielle midler. Disse kan klassifiseres i fire hovedkategorier:

- Nedsatt permeabilitet over cellemembranen av det aktuelle antibakterielle midlet
- Endring av transmembrane efflukspumpesystemer
- Enzymatisk inaktivering eller modifisering av det aktuelle antibakterielle midlet
- Modifisering og beskyttelse av målmolekyl for det aktuelle antibakterielle midlet



For å optimalisere forsvaret kombinerer bakteriene ofte flere resistensmekanismer (Salyers and Whitt 2002b).



Figur 2.5. Mekanismer som gir resistens mot antibakterielle midler. Eksempler er (a) utpumping (effluks) over membranen uttrykt via gener lokalisert på plasmider (og kromosomalt); (b) enzymatisk degradering av det antimikrobielle midlet; (c) endringer i yttermembranen, blant annet endring av porinproteiner som hindrer antibakterielle midler å trenge inn i cellen (Heir et al. 2001).

### 2.4.3.1 Nedsatt permeabilitet

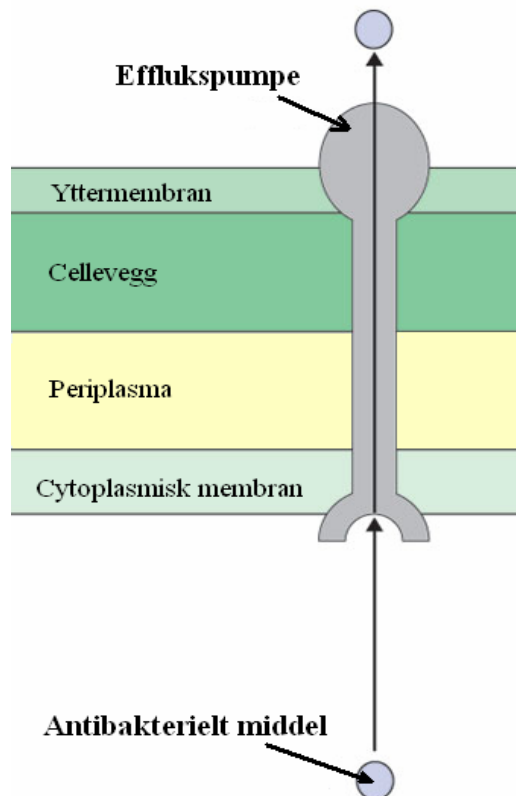
I gramnegative bakterier kan hydrofile molekyler tas opp gjennom såkalte poriner (Figur 2.4), som er vannfylte kanaler dannet av transmembrane proteiner. De fleste antibakterielle midler er hydrofile og tas derfor opp via disse kanalene. Diffusjonshastigheten gjennom porinene avhenger av molekylets størrelse, samt dets fysiske og kjemiske egenskaper; de små, hydrofile og ioniske stoffene penetrerer naturlig nok raskest gjennom (Struelens 2003). Nedsatt opptak av et antibakterielt middel kan oppstå som følge av mutasjoner som medfører tap, redusert størrelse eller endringer i disse transportkanalene (Guardabassi and Courvalin 2006). Slike mutasjoner kan gi resistens mot flere grupper av antibiotika siden poriner ofte er relativt uselektive (Salyers and Whitt 2002b). Eksempler på dette er *E. coli* som kan utvikle resistens mot flere antibakterielle midler, for eksempel betalaktamer, kinoloner og

tetracykliner på grunn av mutasjoner og endringer i porinene OmpC og OmpF (Cohen et al. 1989). *P. aeruginosa* kan utvikle resistens mot blant annet karbapenemer på grunn av mangelfull uttrykking av porin OprD (Livermore 2001). Det ser ut til at mutasjonene i genene som koder for porinene kan oppstå sporadisk i nærvær av enkelte antibakterielle midler, og at bakteriene som bærer disse muterte porinene er relativt ustabile. Dette gjør genene og bakteriene uegnet til videre spredning av resistens og de utgjør derfor ingen epidemiologisk trussel (Struelens 2003).

Hydrofobe antibakterielle midler, for eksempel trimetoprim, kan penetrere gjennom cellemembranen hos de gramnegative bakteriene ved å løse seg opp i fosfolipid- og polysakkaridlaget i den ytre membranen. Penetrering gjennom membranen kan imidlertid vanskeligjøres dersom det oppstår mutasjoner i genene som koder for fosfolipidene og polysakkaridene (Struelens 2003). Eksempelvis kan mutasjoner i O-polysakkaridsidekjedene forandre form og ladning på hele lipopolysakkaridmolekylet og resultere i dårligere binding av særlig kationiske antibakterielle midler. Dette kan hindre det aktuelle stoffet i å komme seg videre inn i cellen (Harbottle et al. 2006).

#### **2.4.3.2 Aktiv efflukspumping**

Aktiv efflukspumping av toksiske stoffer og deres metabolitter, inkludert antibakterielle midler, ut av cellen ved hjelp av transmembrane proteiner (Figur 2.6) er en annen overlevelsestrategi bakteriene bruker og er en iboende resistensmekanisme hos mange bakteriestammer, for eksempel *P. aeruginosa* (Struelens 2003). Efflukspumpemekanismen kan også erverves gjennom mutasjoner i genene for efflukspumpesystemet og forekommer i både grampositive og i gramnegative bakterier. Mutasjonene gjør at efflukspumpene er mer effektive med hensyn til å pumpe antibiotika ut av cellen ofte like raskt som disse stoffene blir tatt opp. Konsentrasjonen inne i cellen blir på den måten aldri høy nok til å være toksisk for bakterien (Salyers and Whitt 2002b).



*Figur 2.6. Efflukspumpe som pumper antibakterielt middel ut av gramnegativ bakterie. Modifisert (Avison 2005).*

Siden mange antibakterielle midler må inn i cellen for å utøve effekt, som for eksempel tetracyklinene, som hemmer proteinsyntesen ved å binde til ribosomer, er dette en nyttig beskyttelsesmekanisme (Struelens 2003). Transmembrale proteiner eller efflukspumper kan klassifiseres ut fra substratspesifisitet, som er svært varierende fra pumpe til pumpe. Noen pumper bare ut spesifikke antibakterielle midler, mens andre er aktive overfor mange midler, såkalte multidrug-pumper, og kan derved gi multiresistens (Guardabassi and Courvalin 2006). Genene for multidrug-pumpene overføres antagelig utelukkende vertikalt, mens genene som koder for de mer spesifikke pumpene overføres både vertikalt og horisontalt ved hjelp av mobile genetiske elementer (Butaye et al. 2003).

### 2.4.3.3 Enzymatisk inaktivering

Enzymatisk inaktivering av et antibiotikum er en resistensmekanisme som både gramnegative og grampositive bakterier benytter seg av. Enzymene modifierer det antibakterielle midlet ved å kløyve molekylet eller ved å hekte på nye kjemiske grupper slik at det ikke kan binde til målmolekylet og derved utøve den antibakterielle effekten (Guardabassi and Courvalin 2006). Mange av disse enzymene har oppstått som følge av trinnvise mutasjoner som er selektert frem i nærvær av antibakterielle stoffer og er som regel assosiert med mobile genetiske elementer, men de kan også finnes på kromosomet, det vil si som en del av det iboende genmaterialet. De inaktiverende enzymene kan derfor overføres både vertikalt og horisontalt (Bush 2003; Struelens 2003). Det mest kjente eksemplet er enzymatisk inaktivering av betalaktamer ved hjelp av enzymet betalaktamase. Flere hundre betalaktamaser er beskrevet der alle har til felles at de kløyver (hydrolyserer) betalaktamringen slik at betalaktamene ikke lengre kan binde seg til serin i transpeptidasene. Dette fører til at bakterien overlever i nærvær av betalaktamene fordi kryssbindingen av peptidoglykan i celleveggen kan foregå som normalt. Enzymene er forskjellige med hensyn til substratspesifisitet og enzymaktivitet. ESBL (bredspektrede betalaktamaser) for eksempel, har som navnet antyder lav substratspesifisitet og kan hydrolysere de fleste penicilliner og cefalosporiner (Bush 2003).

Mange bakteriearter, inkludert *E. coli*, har iboende gener lokalisert i kromosomet som koder for betalaktamaser. Dette er gener som generelt sett uttrykkes i liten grad og har derved liten klinisk betydning. Mutasjoner eller oppregulering av disse genene kan derimot føre til økt enzymaktivitet og resistens. Videre spres disse genene fra kromosomet til plasmider og til andre bakterietyper (Struelens 2003; Bush 2003). Et annet eksempel på antibiotika som endres gjennom enzymatisk inaktivering er aminoglykosidene, som enten kan endres gjennom modifisering av aminogruppene eller av hydroksylgruppene på aminoglykosidmolekylet eller ved at kjemiske grupper som fosforyl, adenyl eller acetyl blir hektet på (Struelens 2003; Salyers and Whitt 2002b). Dette forandrer transporten av midlene inn i cellen. Enzymene som forårsaker inaktiveringen omfatter mange forskjellige typer acetyltransferaser, fosfotransferaser og nukleotidyltransferaser og de varierer i grad av aktivitet når det gjelder inaktivering av ulike aminoglykosider (Mingeot-Leclercq et al. 1999). Antageligvis kommer enzymene som forårsaker denne inaktiveringen opprinnelig fra aminoglykosidproduserende *Streptomyces* som senere er blitt spredd ved hjelp av mobile genetiske elementer (Struelens 2003).

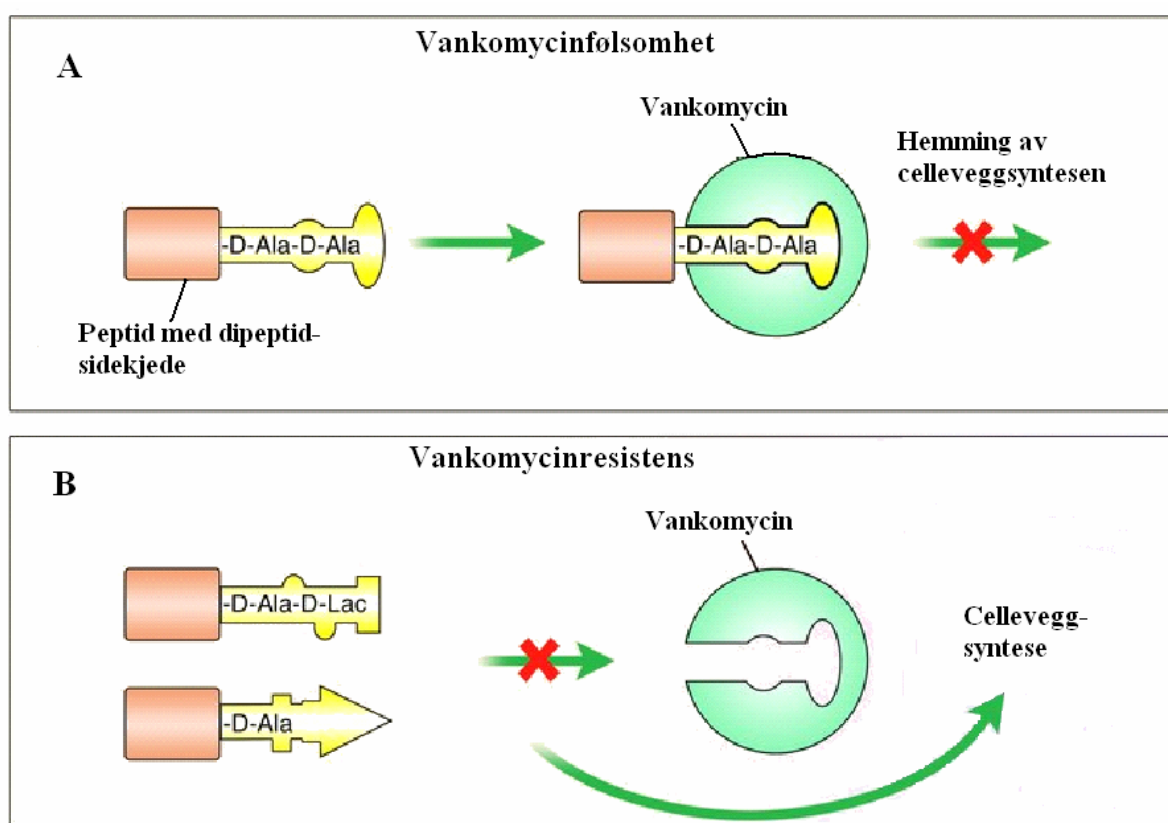
#### 2.4.3.4 Modifisering eller beskyttelse av målmolekylet

Modifisering eller beskyttelse av målmolekylet inne i bakterien gjør at antibakterielle midler, selv om de penetrerer inn i cellen og når fram til virkestedet, ikke har samme affinitet til bindingsstedet og kan utøve sin effekt på bakterien som tidligere (Salyers and Whitt 2002b). Et eksempel på dette er betalaktamer som mister sin effekt på grunn av mutasjoner i genene, eller opptak av nye gener, som koder for strukturen til PBP`ene som sitter i celleveggen. Dette er en vanlig resistensmekanisme hos de grampositive bakteriene, deriblant *S. aureus*. MRSA er resistente mot meticillin og andre betalaktamer på grunn av produksjon av et "nytt" lav-affinitet penicillin-bindende protein, PBP2a, som delvis erstatter de opprinnelige PBP2. Dermed kan bakteriene fortsette celleveggsyntesen og kryssbindingen av peptidoglykan i nærvær av betalaktamer (Schwarz et al. 2006; Stapleton and Taylor 2002).

Kinoloner kan gi mutasjoner i genene som koder for DNA-gyrase og topoisomerase IV og er et annet eksempel på endring av målmolekylet. Disse enzymene er som tidligere nevnt viktige i bakterienes kromosomale DNA-replikasjon og for at DNA-heliksen skal ha riktig supercoiling. Mutasjonene skjer oftest på kromosomet og medfører bytte av aminosyrer i spesifikke domener på GyrA- og ParC-subenhetene i topoisomerasene. Dette resulterer i redusert bindingsaffinitet mellom kinolonene og DNA-gyrase og/eller topoisomerase IV (Struelens 2003).

Makrolider, som for eksempel erytromycin, kan gi forandringer i genstrukturen slik at enzymet rRNA-metylase kan leses av. Dette er et tredje eksempel på endring av målmolekylet. Dette enzymet metylerer et adenin på 23S rRNA som dermed gir endringer i bindingsstedet som er felles for makrolider, linkosamider og streptogramin B og det oppstår såkalt MLS-resistens som er sett hos streptokokker, stafylokokker og enterokokker (Struelens 2003). Resultatet er redusert ribosomal binding av disse. Over 20 ulike *erm*-gener som koder for MLS-resistens er funnet og de kan lokaliseres både på kromosomet og på mobile genelementer (Struelens 2003). Det ser ut til at genene opprinnelig kommer fra makrolid-produserende organismer, men den store diversiteten i gensekvensene tyder på at genene ble overført til ulike bakterier for mange år tilbake og at de senere har gjennomgått flerfoldige uavhengige mutasjoner og rekombinasjoner (Leclercq 2002; Jensen et al. 1999). Genene assosieres ofte med andre resistensmekanismer, som for eksempel tetracyklinresistens forårsaket av ribosomal beskyttelse (Struelens 2003).

Modifisering av målområdet er en vanlig resistensmekanisme mot glykopeptider, som for eksempel vankomycin, som er utbredt i enterokokker- såkalte vancomycinresistente enterokokker (VRE). Det ser ut til at genene som koder for denne mekanismen opprinnelig kommer fra glykopeptidproduserende organismer (Aarestrup 2006). Ved hjelp av enzymer erstatter bakteriene D-alanyl-D-alanin-enden, som sitter på de kryssbindende muramylpeptidkjedene (NAM), med en D-alanyl-D-serin, eller D-alanyl-D-laktat-ende (Figur 2.7). Etter en slik utskiftning kan vankomycin ikke lenger binde seg til mål molekylet og celleveggsyntesen i bakterien kan opprettholdes (Salyers and Whitt 2002b). Det finnes ulike fenotyper av vancomycinresistens der noen overføres vertikalt mens andre overføres horisontalt (Schwarz et al. 2006).



Figur 2.7. **A)** Vancomycin hemmer kryssbinding av peptidoglykan ved å binde til D-Ala-D-Ala (D-alanyl-D-alanin)(dipeptid) som er en sidekjede på muramylpeptidet (NAM). **B)** Utbytning av D-Ala-D-Ala med for eksempel D-Ala-D-Lac (D-alanyl-D-laktat), gir redusert binding av vankomycin og bakterien kan fortsette sin celleveggsyntese. Modifisert (Lowy 2003).

Genene for ribosomal beskyttelse fantes opprinnelig hos de grampositive bakteriene, men nå finnes de også i mange gramnegative bakterier på grunn av spredning av mobile genelementer (Schwarz et al. 2006). Det er særlig to ribosombeskyttende proteiner (RPP) som er studert;

---

Tet(O) og Tet(M). Deres interaksjon med ribosomet forårsaker ødeleggelse av bindingsstedene, til for eksempel tetracyklin, og medfører at ribosomet beskyttes mot binding til tetracyklin-molekylet og derved mot den hemmende effekten på proteinsyntesen (Guardabassi and Courvalin 2006).

#### **2.4.3.5 Andre mekanismer**

I tillegg til de fire hovedmekanismene som er nevnt over kan bakteriene også utvikle resistens ved å endre biokjemiske signalveier som gjør at de unngår virkningen av det antibakterielle midlet (Struelens 2003). Eksempel på dette er resistens mot sulfonamider og trimetoprim som begge virker ved å hemme enzymer, henholdsvis dihydropteroatsyntetase og DHFR, som er ansvarlige for produksjonen av folsyre i bakteriene (Figur 2.2, side 19). Resistens kan oppstå ved at bakteriene produserer ”nye”, muterte enzymer som har lavere bindingsaffinitet til sulfonamider og trimetoprim enn de sensitive enzymene. På denne måten kan bakteriene opprettholde folsyresyntesen. Genene for de muterte enzymene kan være en del av det iboende genmaterialet, men kan også være en del av det ervervede genmaterialet, lokalisert på mobile genetiske elementer (Schwarz et al. 2006).

Tabell 2.1. Hovedmekanismer for utvikling av resistens mot antibakterielle midler og hvilke antibakterielle midler disse mekanismene omfatter.

Mekanisme	Antibiotika
1. Nedsatt permeabilitet over cellemembranen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tap, redusert størrelse eller endringer i poriner</li> <li>- Endringer i fosfolipid- og polysakkaridlaget</li> </ul>	Betalaktamer, kinoloner, tetracykliner, trimetoprim
2. Endring av transmembrane effluxpumpesystemer <ul style="list-style-type: none"> <li>- Økt utpumping</li> </ul>	Tetracykliner, erytromycin, kinoloner, karbapenemer
3. Enzymatisk inaktivering eller modifikasjon ved hjelp av <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acetyltransferase</li> <li>- Nukleotidyltransferase</li> <li>- Fosfotransferase</li> <li>- Betalaktamaser</li> </ul>	Betalaktamer, aminoglykosider, kloramfenikol
4. Modifisering og beskyttelse av målmolekyl <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endrede PBP`er</li> <li>- Mutasjoner hos DNA-gyrase og topoisomerase IV</li> <li>- Metylering av 23S på ribosomalt RNA (50S-subenhet)</li> <li>- Ribosomal beskyttelse (Tet(O), Tet(M)).</li> <li>- D-alanyl-D-laktat-ende istedenfor D-alanyl-D-alanin på NAM</li> </ul>	Betalaktamer, kinoloner, erytromycin, klindamycin, tetracykliner, vancomycin
5. Andre mekanismer <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produksjon av mutert dihydropteroatsyntase</li> <li>- Produksjon av mutert DHFR</li> </ul>	Trimetoprim, sulfonamider



#### 2.4.4 Kryss- og koresistens

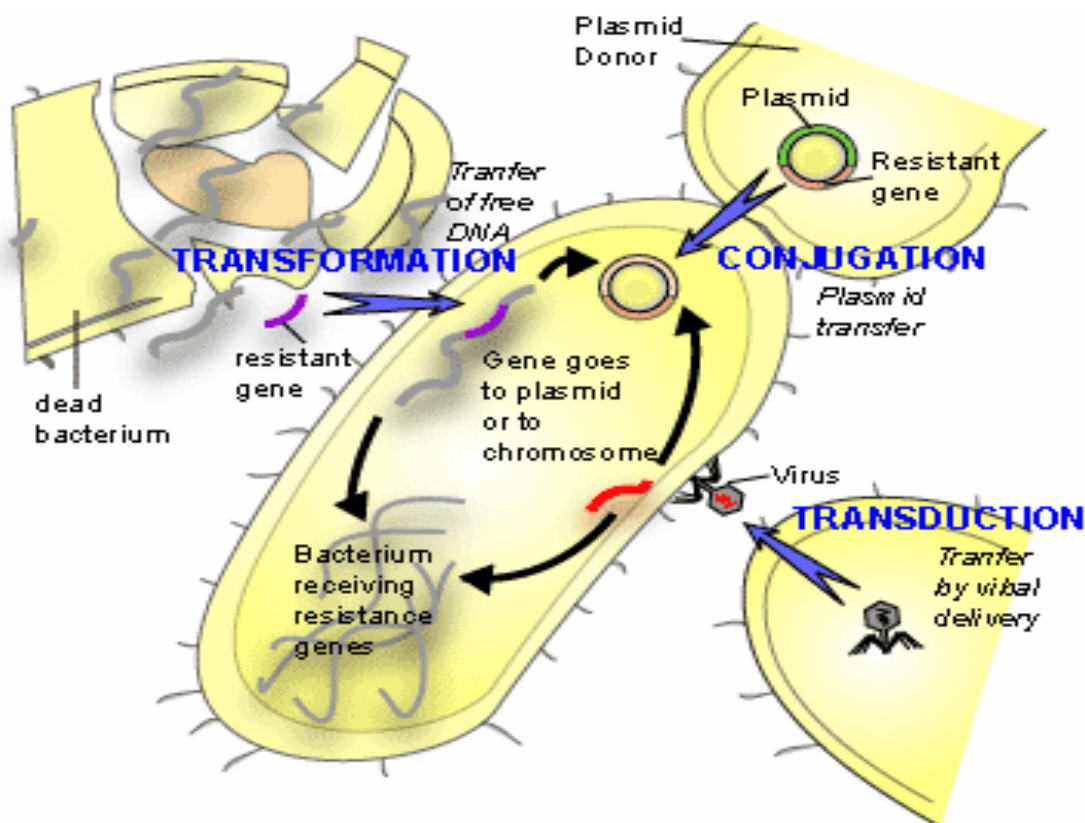
En bakterie kan være resistent mot flere antibakterielle midler dersom disse midlene angriper samme målmolekyl, benytter seg av samme transportvei inn i bakterien eller blir pumpet ut av bakterien av samme efflukspumpe. Dette kalles kryssresistens og innebærer i praksis at selv om en bakteriestamme kun eksponeres for ett antibakterielt middel vil disse bakteriene automatisk bli resistente mot visse andre antibakterielle stoffer også (Guardabassi and Courvalin 2006). For eksempel vil bakterier som har ervervet resistens mot makrolidet erytromycin også være resistente mot streptograminer, linkosamider samt andre makrolider (MLS-resistens) fordi disse stoffene benytter et felles bindingssted på ribosomet (se avsnitt 2.4.3.4). Et annet eksempel er utvikling av ”multidrug”- pumpemekanismen som resulterer i at forskjellige klasser av antibakterielle stoffer pumpes ut av bakterien (Guardabassi and Courvalin 2006).

Dersom genetiske elementer, som for eksempel plasmider, har tatt opp to eller flere typer resistensgener som er koblet sammen resulterer dette i resistens mot flere typer antibiotika. Dette kalles koresistens (Salysers and Whitt 2002b). Hvis en bakterie er bærer av plasmider som for eksempel inneholder både et tetracyklinresistensgen og et makrolidresistensgen, vil man ved behandling med tetracyklin ikke bare selektene for bakterier som er bærere av tetracyklinresistensgenet, men også av genet som koder for resistens mot makrolider (Salysers and Whitt 2002b).

#### 2.4.5 Spredningsmekanismer

Resistens kan, som nevnt tidligere, være iboende eller ervervet, der den ervervede kan oppstå som følge av mutasjoner i eget DNA eller erverves ved opptak av nytt genmateriale ved horisontal genoverføring. Horisontal genoverføring er en rask og effektiv måte å erverve nye gener på og kan skje på tre ulike måter (Figur 2.8) (Salysers and Whitt 2002b; Schwarz et al. 2006).

1. Opptak av fritt DNA fra miljøet (transformasjon),
2. Opptak av DNA ved hjelp av bakteriofager (transduksjon)
3. Overføring av DNA ved direkte celle til celle kontakt (konjugasjon)



Figur 2.8. Horisontal genoverføring mellom bakterier kan foregå på tre ulike måter: Transformasjon (opptak av fritt DNA fra miljøet), transduksjon (opptak av DNA ved hjelp av bakteriofager) og konjugasjon (overføring av DNA ved direkte celle til celle kontakt) (Todar 2008).

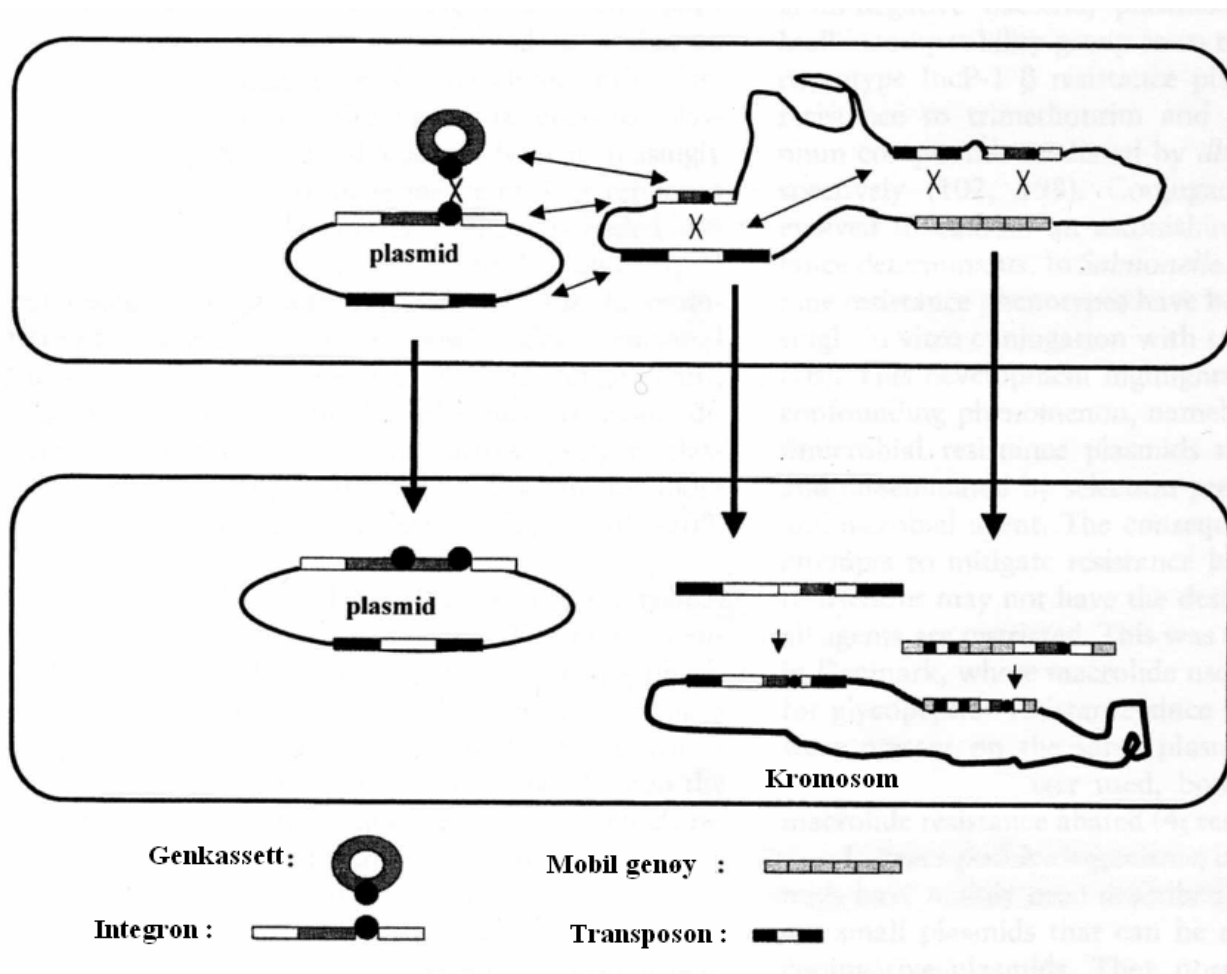
Transformasjon er opptak av fritt DNA fra miljøet, men spiller i praksis en liten rolle i spredningen av resistensgener. Dette skyldes at fritt DNA fra lyserte bakterier ofte degraderes raskt, og at det kun er noen få bakterier som har de egenskapene som er nødvendig for å kunne ta opp fritt DNA fra miljøet (Schwarz et al. 2006).

Transduksjon er spredning av DNA mellom bakterier ved hjelp av bakteriofager (virus) som injiserer DNA inn i vertsceller. Injisert DNA kan inkorporeres i vertscellens genmateriale. Spredningen begrenses av mengden DNA som kan "pakkes" inne i bakteriofagen og at bakteriofagen kun binder seg til spesifikke reseptorer som knyttes til bestemte bakteriearter (Schwarz et al. 2006).

Konjugasjon kan skje på tvers av arter og det eneste som kreves for effektiv konjugasjon er tett cellekontakt og en "konjugasjonsbro" mellom membranene i de to cellene. Denne

uspesifisiteten gjør konjugasjon til den viktigste mekanismen når det gjelder horisontal genoverføring av resistens (Schwarz et al. 2006).

Plasmider, transposoner, integroner og mobile genøyer er alle "transportører" ved horisontal overføring av resistensgener og derved for spredning av resistens (Figur 2.9). De består av dobbelttrådet DNA, men er svært forskjellige i størrelse, form og biologiske egenskaper samt i måten de overføres på ("transportveien") (Schwarz et al. 2006).



Figur 2.9. Mekanismer for genoverføring i og mellom bakterier. Plasmider, transposoner, genkassetter i integroner og genøyer er alle genelementer som kan bære på resistensgener (Aarestrup 2006).

Plasmider er ekstrakromosomale, selvreplikerende, sirkulære DNA-molekyler og kalles ofte R-plasmider når de inneholder ett eller flere gener som koder for antibiotikaresistens (Struelens 2003). Generelt sett fungerer de som vektorer for transposoner og integroner. Store plasmider, som ofte finnes i gramnegative bakterier (Struelens 2003), kan ha gener (*tra*-gener) som koder for konjugasjon slik at de kan overføres fra en vertscelle til en annen. Etter overføring til en ny vertscelle kan de enten formere seg videre, integreres i andre plasmider,

eller delvis eller helt integreres i kromosomet (Schwarz et al. 2006). Plasmidene kan overføres mellom et bredt spekter av bakteriearter. Små plasmider kan som regel ikke overføre seg selv og må eventuelt integreres i større plasmider for å bli overført (Struelens 2003).

Transposoner, som også kalles "hoppegener", er små DNA-sekvenser som kan inneholde ett eller flere resistensgener og disse kan forflytte seg fra et plasmid til et annet i samme bakterie og fra et plasmid til et kromosom eller omvendt (Sundsford and Simonsen 2008). De er ikke selvformerende og må integreres i plasmider, kromosomer eller bakteriofager for å formere seg. Dette skjer ved hjelp av enzymet transposase, som sitter på endene på "hoppgenene", noe som gjør at transposonene derved lett kan integreres og tas opp av plasmider. Resultatet kan være at multiresistente gener overføres ved kun en enkel konjugasjon (Salyers and Whitt 2002b). Konjugative transposoner skiller seg fra andre transposoner ved at de kan overføre seg selv til andre celler. I overføringen danner de sirkulære, plasmidliknende strukturer (Salyers and Whitt 2002b; Schwarz et al. 2006).

Integroner er genetiske elementer som ikke er selvoverførbare, men de kan lokaliseres på transposoner eller på plasmider. De kan gjenkjenne og inkorporere opptil flere DNA-segmenter som ikke har promotorer (genkassetter) og gjøre disse til funksjonelle gener ved hjelp av enzymet integrase (genet som koder for integrase er lokalisert på integronet). Integronene bidrar derved til ytterligere spredning av resistens og bakteriene kan bli resistente mot mange antibiotika (Salyers and Whitt 2002b; Aarestrup 2006).

Resistensgener kan også finnes på mobile genøyer. Dette er store DNA-fragmenter som kan lokaliseres på kromosomet og som kan overføre seg selv til andre bakterier ved hjelp av resolvaser og invertaser som spesifikt kutter og limer inn genøyer. Genøyene er detektert i mange gramnegative bakterier og kan bestå av genelementer både fra transposoner, bakteriofager og plasmider. Dette gjør at de kan kode for flere ulike resistensmekanismer (Aarestrup 2006; Schwarz et al. 2006). SCC<sub>mec</sub>-elementet i *S. aureus* er et eksempel på en slik øy. *MecA*-genet, som forårsaker resistens mot betalaktamer, er lokalisert på slike øyer (Deurenberg and Stobberingh 2008).

## 2.4.6 Definisjon og måling av resistens

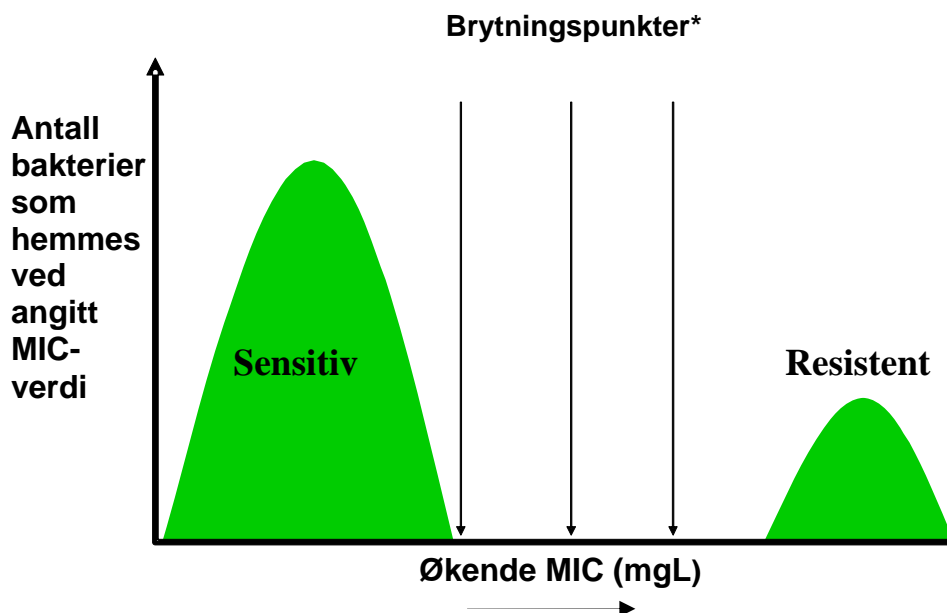
Resistens kan defineres på forskjellige måter, men de to mest brukte definisjonene er mikrobiologisk/epidemiologisk resistens (*in vitro* resistens) og klinisk resistens (*in vivo* resistens) (Guardabassi and Courvalin 2006; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2010).

En bakteriestamme er definert som mikrobiologisk/epidemiologisk resistent når den formerer seg ved en høyere konsentrasjon av et antibiotikum enn villtypen av samme bakteriestamme (Guardabassi and Courvalin 2006). ”Brytningspunktet” som skiller denne bakteriestammen som har ervervet resistens fra villtypen av samme bakteriestamme (som ikke har ervervet resistens) kalles ”cut-off”-verdi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2010).

En bakteriestamme er definert som klinisk resistent når den overlever antibakteriell behandling og dette fører til terapeutisk svikt. I hvilken grad en bakteriestamme er resistent mot et bestemt middel i klinisk praksis avhenger av forhold som hvor infeksjonen er lokalisert, administrasjonsvei for legemidlet, samt vevsdistribusjon (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2010; Guardabassi and Courvalin 2006).

I lang tid har antibakteriell følsomhetstesting (AST) blant patogene bakterier i veterinærmedisinen hatt stor variabilitet mellom ulike laboratorier og vært de samme som de som anvendes i humanmedisinen (Watts and Yancey, Jr. 1994). Med bakgrunn i dette ble Veterinary Antimicrobial Susceptibility Testing (V-AST) opprettet som en underorganisasjon av Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) i USA i 1993 for å jobbe med utvikling av standard AST-metoder som er spesifikt knyttet til veterinærmedisinen (Clinical and laboratory standards institute 2008). I Europa er det i hovedsak European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) som jobber med standardisering av AST, men foreløpig bare blant patogene bakterier i mennesker. Dette er likevel viktig arbeid for utvikling av standard AST-metoder innen veterinærmedisinen i fremtiden (Watts and Lindeman 2006). Et annet viktig bidrag i denne standardiseringen er retningslinjene OIE publiserte for AST av patogene bakterier i både mennesker og dyr i 2004 (World organisation for animal health 2004).

Når man skal gjøre antibakteriell følsomhetstesting på patogene bakterier fra dyr (og mennesker) kan man velge mellom mange forskjellige tester, men det er diffusjonstester og fortynningstester som benyttes mest. Tolkningen av følsomheten i disse testene baseres som regel på MIC-verdier (minimal inhibitory concentration), som er den minste konsentrasjonen, målt i mg/l, av det gitte antibakterielle midlet, som hemmer veksten av en bestemt bakteriestamme (World organisation for animal health 2004; Kahlmeter 2002). De fleste modellene for følsomhetstesting benytter to MIC-grenseverdier (brytningspunkter), basert på enten kliniske eller mikrobiologiske brytningspunkter, til å kategorisere bakteriene i tre følsomhetsgrupper: sensitive (S), intermediære (I) og resistente (R) (Kahlmeter 2002)(Figur 2.10).



Figur 2.10. Fordeling av sensitive og resistente bakteriepopulasjoner samt intermediært område. \* Mulige brytningspunkter for høyeste MIC-verdi for følsom populasjon.

Påvisning av resistens kan være enten fenotypisk eller genotypisk. Fenotypen kan relateres til bakteriens MIC-verdi, mens genotypen kan detektere et bestemt gen, for eksempel *mecA*, eller et produkt av et eller flere gener (Kahlmeter 2002).

## **2.5 Overvåkning av antibiotikaforbruk – og resistens**

### **2.5.1 Overvåkingsprogram**

Data om antibiotikaforbruket både til mennesker, dyr og planter er svært viktig for å kunne etablere god antibiotikapolitikk og for eksempel for å kunne identifisere faktorer som bidrar til å utvikle og spre resistens. FAO, OIE og WHO har anbefalt at alle land bør ha et nasjonalt overvåkingsprogram for antibiotikaforbruk til dyr (World Health Organization 2004b; World Health Organization 2004a). Slike forbruksdata kan brukes til å sammenlikne antibiotikaforbruk og resistensutvikling mellom land, innen samme land og over tid. Man kan også se på trender innen forbruk og resistensutvikling og foreta risikobasert prøvetaking av resistente bakterier i områder hvor det benyttes mest antibiotika (Grave et al. 2006).

### **2.5.2 Datakilder**

Salgsstatistikk over antibakterielle midler til dyr på nasjonalt nivå kan samles inn fra import- og eksportregistreringer, produsenter, grossister, forleverandører og apotek basert på data fra fakturaer, salgsstatistikk, resepter, spørreskjema osv. En ulempe med slike data er at det ikke vil være mulig å studere forbruket av et antibakterielt middel til én dyreart dersom preparatet kan benyttes til flere dyrearter.

Datainnsamling på et detaljert nivå, som for eksempel per dyreart, i ulike aldersgrupper, per indikasjon, på flokknivå, i ulike regioner, per varenavn, styrke og over en viss tidsperiode, kan skaffes fra ulike kilder. Én viktig kilde, dersom antibakterielle midler er reseptbelagt, er resepter (Stege et al. 2003). Resepter vil ofte inneholde detaljert informasjon om mengde og type antibiotika som er forskrevet, styrke, formulering, administrasjonsvei og til hvilken dyreart. I tillegg kan man også få opplysninger om indikasjonen og aldersgruppe og vekt på dyret. Dataene kan valideres mot salgsstatistikk fra grossister og produsenter (Grave et al. 2006).

Andre viktige kilder er veterinærer og bønder som kan gi informasjon om type og mengde antibiotika utlevert og administrert, fordelt per dyreart, flokkidentitet, aldersgruppe og indikasjon. Danmark bruker et overvåkingssystem som heter VetStat der data over forbruk av antibakterielle midler til produksjons- og selskapsdyr innhentes fra apotek (resepter), forprodusenter (som bruker antibakterielle tilsetningsstoffer), og veterinærer. Veterinærene er

pliktige til å rapportere om administrasjon av antibakterielle midler til bruk i egen praksis. Dataene kan valideres mot data fra apotek, legemiddelindustri eller grossister (Stege et al. 2003; Chauvin et al. 2002). Data fra veterinærer og bønder kan også innhentes på grunnlag av spørreskjema, men kan gi feil resultater på grunn av dårlig respons (Grave et al. 2006). Uansett hvilken kilde man benytter, så er viktig å være klar over at antibiotikaforbruk basert på salgsstatistikk, resepter, registre og regninger ikke alltid samsvarer med inntaket av mengde antibiotika. Alle solgte doser blir ikke nødvendigvis brukt (World Health Organization 2004b).

### **2.5.3 Klassifikasjonssystem**

For at man skal kunne sammenlikne forbruket av antibakterielle midler mellom ulike land, over tid, mellom human- og veterinærmedisin, og for å kunne se hvilke antibakterielle midler som er inkludert i overvåkningsprogrammene, må man ha et internasjonalt anerkjent klassifikasjonssystem. Antibakterielle midler til humant bruk klassifiseres etter ATC-klassifikasjonssystemet (Anatomisk Terapeutisk Kjemisk klassifikasjonssystem). Et tilsvarende klassifikasjonssystem er utviklet for veterinære legemidler (ATCvet) og i Norge benytter man dette klassifikasjonssystemet. FAO, OIE, WHO har foreslått at ATCvet eller et liknende klassifikasjonssystem benyttes (World Health Organization 2004b). I ATC- og ATCvet klassifikasjonssystemene klassifiseres antibakterielle midler på 5 nivåer der 5. nivå er det mest detaljerte (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2010). Det anbefales at data samles inn på 5. nivå for å få så detaljerte data som mulig. Ved publisering av slike data bør som regel 3. eller 4. ATC/ATCvet nivå benyttes for å forenkle fremstillingen av dataene (Grave et al. 2006).

### **2.5.4 Epidemiologisk måleenhet**

Antibiotikaforbruk kan måles i kostnader, volum (antall pakninger eller tabletter), antall resepter ekspedert i apotek, vekt av virkestoff, antall doser eller antall kurer, og bør vises sammen med data om populasjonen for å få et helhetlig bilde (Grave et al. 2006). Ved fremstilling av data som antall ekspederte resepter relatert til populasjonen kan man få nyttig informasjon om forbruket. Antallet kan gi indikasjoner på hvor det er foretatt hyppigst forskrivning av antibakterielle midler, og til hvilke dyrearter, aldersgrupper og indikasjoner



forskrivningen er gjort. Slike data kan også identifisere trender og forskrivningsmønster for antibiotika over tid (Grave et al. 2006).

For å justere for forskjellige doseringer mellom ulike antibakterielle midler benytter man i humanmedisinen ofte defined daily dose (DDD) som måleenhet. DDD er definert som ”den antatte gjennomsnittlige dagsdose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne mennesker”. I humanmedisinen er dette en global anerkjent måleenhet for legemiddelbruk, som er fastsatt av WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. Bruk av DDD gjør det mulig å kunne sammenlikne forbruket mellom forskjellige antibakterielle midler over tid og mellom forskjellige land og regioner (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2009). Måleenheten er ikke fastsatt statistisk, men på grunnlag av tilgjengelig informasjon og anbefalte doseringer i ulike land. Dette resulterer i at den ikke nødvendigvis samsvarer helt med doser brukt i praksis i et bestemt land. En liknende måleenhet som DDD er foreløpig ikke blitt tatt i bruk i veterinærmedisinen på et internasjonalt nivå (Grave et al. 2006).

I humanmedisinen angis ofte legemiddelforbruket som antall DDD per 1000 innbyggere per dag. Siden det ikke er etablert DDD for dyr, er en annen måte å angi forbruket på for eksempel antall resepter/1000 hunder/år (SVARM 2009).

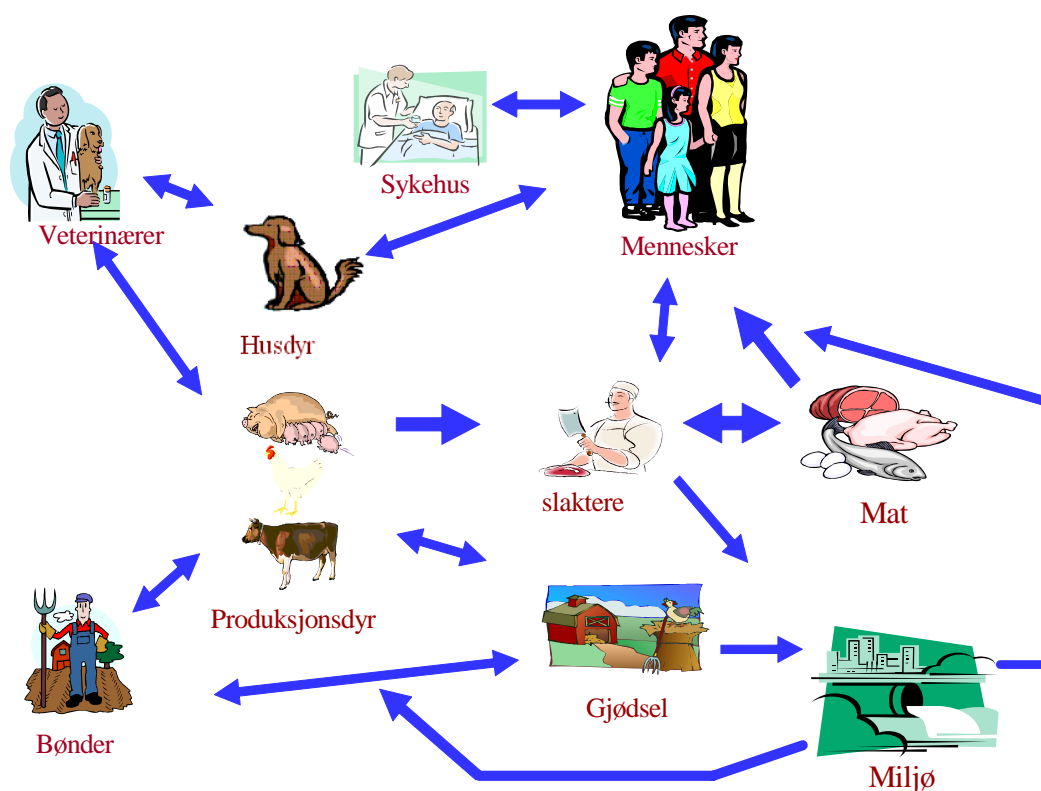
### **2.5.5 Overvåkning av resistens**

Overvåkning av antibakteriell resistens er viktig for å få bedre kunnskap og informasjon om resistensforekomst og resistensutvikling, men også for å se på sammenhengen mellom resistens og antibiotikaforbruk (McEwen et al. 2006). Sammen med data for antibiotikaforbruket er resistensovervåking svært nyttig for utarbeidelse av retningslinjer for bruk av antibiotika og for god antibiotikapolitikk (Kahlmeter 2002). Spesielt viktig er overvåking av resistens med tanke på zoonotiske bakterier som er patogene bakterier som kan overføres mellom dyr og mennesker. I tillegg er overvåking av resistens og følsomhetstesting (se kapittel 2.4.6) viktig for å veilede veterinærer i riktig valg av antibakterielt middel slik at man oppnår økt sannsynlighet for vellykket antibakteriell behandling av hvert enkelt individ (Watts and Lindeman 2006; Kahlmeter et al. 2003).

## 2.5.6 Generelt om utvikling og spredning av resistens

Antibiotikaresistens utvikler og sprer seg som følge av bruk av antibiotika ved at de følsomme bakteriestammene dør mens de resistente stammene overlever, såkalt seleksjonspress. Bakterier er svært tilpasningsdyktige og mange bakteriearter deler seg raskt og kan gi opphav til store mengder datterceller. På grunn av mutasjonene i DNA, som kan oppstå som følge av stressreaksjoner i bakteriene ved tilstedeværelse av antibiotika, kan vertikal overføring derved gi opphav til et stort antall datterceller med nye (resistens)egenskaper. Disse mutantene kan få en fordel av seleksjonspresset ved at de kan få større mulighet for å overleve og evne til å raskt dominere sitt eget opphav (Høiby et al. 2008; Sundsfjord and Simonsen 2008). I tillegg kan bakteriene utveksle store mengder genetisk materiale ved horisontal genoverføring der resistensgenene overføres, ikke bare mellom nærstående bakterier, men også mellom bakterier som har ulik evolusjonær og/eller økologisk opprinnelse (Kruse and Sorum 1994).

### Spredning av AB-resistens



Figur 2.11. Spredning av resistente bakterier og resistensgener kan skje mellom dyr, mennesker, mat og miljø.

Som et resultat av bakterienes tilpasningsdyktighet, raske delingshastighet og evne til å utveksle gener på tvers av arter, kan bakteriene raskt tilpasse seg nye utfordringer, som for eksempel tilstedeværelse av antibiotika (Sundsford and Simonsen 2008). Resistente bakterier og resistensgener kan derfor lett spres mellom mennesker, dyr og miljø som vist i Figur 2.11.

Den horisontale genoverføringen bidrar til i at resistensgenene kan overføres og utveksles mellom bakterier i dyr og mennesker i lokalmiljøet, men også på et nasjonalt og globalt nivå. Hvor raskt spredningen skjer kommer an på hvilke bakterier som er involvert, hvilket seleksjonspress de utsettes for, samt muligheten og evnen den enkelte bakterie har til å kunne overføre resistensgener (Schwarz et al. 2006). Ved stress, som for eksempel ødeleggelse av DNA, tilpasning til miljø og tilstedeværelse av antibakterielle midler, kan bakteriene respondere med å øke uttrykket av gener som trengs for overføringen av resistensgener og i tillegg hemme repressorer som hemmer aktivatorer av denne overføringen. Dette øker hastigheten av resistensspredningen (Beaber et al. 2004). Hvis man ikke gjør noe for å forbygge resistens på globalt nivå kan eksport og import av matprodukter og dyr, samt økt reisevirksomhet medføre at resistente bakterier raskt sprer seg over hele verden (Aarestrup 2006).

Overføring av resistens fra dyr til mennesker er godt dokumentert i mange studier (Klare et al. 1995; Jakobsen et al. 2009; Hsueh et al. 2004; Endtz et al. 1991; Angulo et al. 2004) og er et stadig økende helseproblem. De resistente bakteriene som selekteres frem i dyr kan være bakterier som bare er patogene i dyr, bakterier som tilhører normalfloraen i dyr eller bakterier som er zoonotiske bakterier (van den Bogaard and Stobberingh 2000). Det største problemet er seleksjonen av resistens hos *Campylobacter* og *Salmonella* som kan finnes hos produksjonsdyr; særlig i fjørfe, griser og kyr, og som deretter kan spres via matkjeden (Anonym 2009a). Andre eksempler på zoonotiske bakterier er *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes* og ulike varianter av *E. coli* (Hofshagen et al. 2009). Den viktigste smitteveien for spredning av resistens fra dyr til mennesker er via matkjeden (Figur 2.11) der de resistente patogene bakterier vil kunne kolonisere i mage/tarm i mennesket. Resistensgenene fra bakteriene kan også spres videre til andre bakterier. Dersom de spres til bakterier som tilhører normalfloraen kan disse bakteriene fungere som et reservoar for resistens som senere kan overføres til patogene bakterier (van den Bogaard and Stobberingh 2000; Salyers et al. 2004).

Direkte kontakt mellom dyr og mennesker er også en viktig smittevei for resistente bakterier, og bønder og veterinærer, men også kjæledyreiere kan være risikogrupper. I dagens samfunn er det vanlig at kjæledyr lever tett sammen med eierne sine. Den tette fysiske kontakten i form av stell, klapping og slikking gjør at risikoen for spredning av resistens fra kjæledyrene, som kan være bærere av resistens, til familiemedlemmer er til stede (Guardabassi et al. 2004; Weese and van Duikeren 2010).

Hos hunder er resistens mest utbredt blant *S. pseudintermedius* som ofte er agens i øre- og hudinfeksjoner. Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) og Norsk overvåkingsprogram for antibiotikaresistens i mikrober- veterinærmedisin (NORM-VET) presenterer hvert år en felles rapport med data over forekomst av antibiotikaresistens og data over forbruk av antibiotika til mennesker og dyr i Norge. I NORM/NORM-VET programmet fra 2008 ble det inkludert 200 isolater av (betahemolyseproduserende) stafylokokker, som ble tatt fra hud- og øreinfeksjoner hos hund. Av disse ble det identifisert 185 *S. pseudintermedius*, 14 *S. schleiferi*, 1 *S. aureus*. 19,5 % var resistente mot en gruppe antibakterielle midler (hovedsak penicillin eller fusidinsyre), 32,0 % var resistente mot to grupper antibiotika (hovedsak penicillin og fusidinsyre eller penicillin og tetracyklin), 18,5 % var resistente mot tre grupper antibiotika (penicillin, fusidinsyre og tetracyklin) og 16,5 % var resistente mot 4 grupper eller mer. Sammenliknet med tidligere funn i Norge viser dette at forekomsten av resistens mot penicillin, fusidinsyre og tetracyklin er relativt stabil. Resistens mot trimetoprim har sunket fra 21 % i 2004 til 10 % i 2008 (NORMNORM-VET 2009).

I en studie gjort i 2004 ble det foretatt sensitivitetstesting av *S. pseudintermedius* fra øre- og hudinfeksjoner fra hunder som ikke hadde blitt behandlet for slike infeksjonene tidligere. Det ble funnet at 70 % var resistente mot penicillin, 49 % var resistente mot fusidinsyre og 42 % var resistente mot oksytetracyklin. Dette indikerer at resistens også er vanlig hos de hundene som ikke er blitt behandlet tidligere (Norström et al. 2009).

MRSA er assosiert med alvorlige infeksjoner hos mennesker i sykehus, men har i de senere år blitt mer og mer vanlig også i miljøer utenfor sykehus. Det ble funnet to tilfeller i hund i Norge i 2008. Studier fra andre land tyder på at en ny variant av MRSA (ST 398), spesielt tilpasset i dyr, er selektert frem, og at denne varianten kan smitte både fra mennesker til dyr og omvendt. Denne "dyrevarianten" er foreløpig ikke detektert i Norge (NORMNORM-VET

2009), men er detektert i dyr i mange andre land i Europa, hovedsakelig hos gris (Weese and van Duijkeren 2010).

Meticillinresistente *S. pseudintermedius* (MRSP) er mer uvanlig, men frekvensen er stadig økende både i Europa og USA. Bakteriene er multiresistente med følsomhet kun overfor tetracyklin og kan forårsake alvorlige helseproblemer i dyr og mennesker (Weese and van Duijkeren 2010). MRSP ble detektert i Norge for første gang i 2008, isolert fra 2 hunder behandlet på samme veterinærklinikk. Begge hundene led av alvorlige infeksjoner (NORMNORM-VET 2009). Forekomsten av nye MRSP-isolater i Norge har bare økt siden de første funnene i 2008 (M. Sunde, personlig meddelelse).

Forekomst av ervervet resistens i bakterier som tilhører normalfloraen kan brukes til å indikere omfanget av seleksjonspresset ved bruk av antibakterielle midler. Sensitivitetstesting av disse bakteriene (indikatorbakterier) er derfor viktig for å identifisere resistenssituasjonen, samt å detektere trender og evaluere effekter av intervensjoner (NORMNORM-VET 2009). I 2008 ble *E. coli* brukt som indikatorbakterie og forekomsten av resistens var lav. *E. coli* ble isolert fra 160 avføringsprøver fra hund der 83,1 % var følsomme for alle de antibiotikagruppene det ble testet for. Blant de resistente bakteriene var ampicillinresistens hyppigst forekommende (5,6 %), 1,9 % var resistente mot to antibakterielle midler (ampicillin og sulfametoxazol) og 9,4 % var resistente mot 3 eller flere antibakterielle midler. Ett isolat med ESBL-produksjon ble detektert i 2008 og er det 3. funnet av ESBL fra bakterier hos dyr som er blitt gjort i Norge (NORMNORM-VET 2009).

## **2.6 Formålet med studien**

Formålet med studien var å kartlegge antibiotikaforbruket og forskrivningsmønsteret til hunder i Norge i perioden 2004-2008, samt å undersøke om data fra Reseptregisteret kan benyttes til risikobasert prøvetaking av resistensforekomst hos hund.

## 3 Materiale og metode

### 3.1 Design

Studien er en deskriptiv farmakoepidemiologisk studie der ekspederte resepter på antibakterielle midler til hund og ekspederte resepter på slike antibakterielle midler til bruk i veterinærenes egen praksis, i Norge, for årene 2004-2008, er studert.

### 3.2 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen er alle hunder i Norge. Antall hunder per kommune er hentet fra Norsk Kennel Klub (NKK) sine hjemmesider (Norsk Kennel Klub 2006) som har publisert statistikk for antall hunder i Norge for årene 2001 til 2005. NKK har estimert at antall uregistrerte hunder er 40 %, noe som også reflekteres i førsalget (William Bredal, personlig meddelelse). NKK oppgir videre at antallet hunder holder seg relativt stabilt over tid (Vidar Grundetjern, personlig meddelelse). NKK sin statistikk (2005-tall), med et påslag på 40 %, for antall hunder i Norge er derfor benyttet for alle 5 årene og representerer totalt 403 000 hunder.

### 3.3 Reseptdata

Reseptdata er innhentet fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt og besto av årlig antall ekspederte resepter på antibakterielle midler, både på veterinær- og humanpreparater, til hund fra apotek per kommune i perioden 2004-2008, samt antall ekspederte resepter på slike preparater til bruk i veterinærenes egen praksis (*ad us prop.*). De antibakterielle midlene som er inkludert i studien er alle antibakterielle midler som tilhører følgende grupper/ATC/ATCvet-grupper:

- Tarmantiseptika - QA07A
- Antibakterielle midler til systemisk bruk - J01/QJ01
- Antibakterielle midler til intramammær bruk - QJ51
- Antibiotika til utvortes bruk - D06A/QD06A
- Øyemidler - S01A/QS01A
- Øremidler - S02A/QS02C

Både registrerte preparater og preparater rekvirert etter spesielt godkjenningsfritak er inkludert i datamaterialet. QJ51 er gruppert sammen med dermatologiske midler

(D06A/QD06A) i analysen og presentasjonen av data fordi til hund brukes intramammarier kun til sårbehandling.

For hver ekspederte resept er det innhentet opplysninger om: utleveringsår, preparatnavn, styrke, legemiddelform, pakningsstørrelse, antall pakninger ordinert per resept, ATC/ATCvet-kode og ATC/ATCvet-beskrivelse på 5. nivå og varenummer.

Datamaterialet besto av totalt 725 071 ekspederte resepter på antibakterielle midler til hund og 75 142 ekspederte resepter på slike midler til bruk i veterinærens egen praksis i perioden 2004-2008.

Det ble antatt at hundeeiere behandler hundene med de antibakterielle midlene som hentes ut fra apotek. Begrepene forbruk og bruk av antibakterielle midler til hund er derfor blitt benyttet synonymt med rekvirering og ekspedering av antibakterielle midler til hund.

Antall ekspederte resepter per 1000 hunder per år ble brukt som epidemiologisk måleenhet for å beskrive antibiotikaforbruket (totalt og per substansgrupper) til hunder i studieperioden. For å beskrive den geografiske fordelingen av antibiotikaforbruket ble antall ekspederte resepter per hund brukt som måleenhet.

### **3.4 Andre datakilder**

Data over antall apotek per kommune i Norge er hentet fra Statens legemiddelverk (Statens legemiddelverk 2009). Av de 431 kommunene i Norge var antall kommuner med ett eller flere apotek totalt 236 i 2004, 238 i 2005, 240 i 2006, 243 i 2007 og 247 i 2008.

Geografiske data (kommuner og fylker) er hentet fra Statens kartverk (Statens kartverk 2009). Kommunenummer gjeldende for 2008 er brukt for alle de fem studieårene. Oppdaterte kommuneinndelinger er mottatt fra Reseptregisteret (Elisabeth Eriksen, personlig meddelelse) og fra Statistisk sentralbyrå (Statistisk sentralbyrå 2008) og er som følger (både gamle og nye kommunenummer i parentes): I 2005 ble Bodø (1804) og Skjerstad (1842) slått sammen til Bodø kommune (1804), i 2006 ble Aure (1569) og Tustna (1572) slått sammen til Aure kommune (1576) og Vindafjord (1154) og Ølen (1159) ble slått sammen til Vindafjord

kommune (1160). I 2008 ble Kristiansund (1503) og Frei (1556) slått sammen til Kristiansund kommune (1505).

Data over antall dyreklinikker i Norge, herunder navn, adresse, postnummer og poststed, er hentet fra [www.dyreklinikk.no](http://www.dyreklinikk.no) (Lunden 2008).

### **3.5 Analyse og databearbeidelse**

All databearbeiding, statistikk og generering av shape-filer er gjort med hjelp av SAS Enterprise Guide version 4 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), R versjon 2.10.1, samt ArcGIS 9.2 (ESRI, Redlands, CA, USA).

For kombinasjonspreparater angir Reseptregisteret kun ett av virkestoffene (på 5. nivå) i ATC/ATCvet-beskrivelsen. Nye variabler er derfor blitt generert for å beskrive data på substansnivå med alle virkestoffene for kombinasjonspreparater. I tillegg er nye variabler blitt generert for å beskrive data per terapeutiske grupper på 3. og 4. nivå, samt for å skille veterinærpreparater og humanpreparater fra hverandre.

Lineær regresjonsanalyse (R) ble utført for å teste trender i antibiotikaforbruket over tid.  $P < 0,05$  ble ansett som statistisk signifikant. Regresjonsanalysene ble gjort på totalforbruket, utvalgte antibiotikagrupper og på enkeltsubstanser.

Antall og type antibakterielle preparater registrert på markedet (pakning, styrke og formulering) ble tallfestet fordi dette kan påvirke forskrivningsmønsteret.

Dyreklinikker er ikke definert som helseinstitusjoner og veterinærer kan følgelig bare rekvirere legemidler som skal benyttes i veterinærens egen praksis på resept. Når det gjelder de ekspederte reseptene på antibakterielle midler til bruk i veterinærens egen praksis inkludert i denne studien, er det sannsynlig at midlene også er benyttet til andre dyrearter enn bare hund. For å estimere årlig antall resepter på antibakterielle midler levert ut fra veterinær i forbindelse med konsultasjon til bruk på hund ble det derfor antatt at alle pakninger av antibakterielle veterinærpreparater og humanpreparater i form av tabletter og miksturer samt øye, øre- og hudmidler, som årlig ble ekspedert fra apotek til bruk i veterinærenes praksis, ble levert ut til bruk på hund. Summen av disse pakningene ble deretter dividert på det



gjennomsnittlige antallet pakninger som ble levert ut per ekspederte resept på antibakterielle midler til hund for det angjeldende år.

Kart som viser antibiotikaforbruket per hund og geografisk område (kommune og fylke) med ulik fargeintensitet, der mørkere farge indikerer høyere forbruk, ble generert (koropletkart). Slike kart ble generert for både totalforbruket og for midler til systemisk bruk for alle fem studieårene.

I områder med høyere forbruk av antibakterielle midler sammenliknet med resten av landet vil det være høyere risiko for resistensutvikling mot disse midlene. Slike områder kan betraktes som risikoområder for utvikling av resistens og vil derved være kandidater for risikobasert prøvetaking for resistensforekomst hos hund. For identifisering og lokalisasjon av disse områdene ble Local Moran's I-test benyttet. Denne testen identifiserer lokal romlig autokorrelasjon i aggregerte data (Anselin 1995). Det vil si at testen identifiserer verdier i lokale områder som er assosiert med verdier i naboområder og kan benyttes for å identifisere klustere (områder hvor naboområder har lignende verdier) eller uteliggere (områder hvor naboområder har ulike verdier). For hvert område beregnes en Local Moran's I-verdi (I-verdi = index-verdi), en Z-verdi, en p-verdi og en kode for "klustertype".

En positiv verdi for I indikerer at området er omgitt av områder med lignende verdier. Et slikt område er en del av et kluster. En negativ verdi for I indikerer at området er omgitt av områder med ulike verdier. Et slikt område er en uteligger. I-verdiene har kun en betydning dersom Z-verdien og p-verdien indikerer statistisk signifikans av verdien. Det vil si at de indikerer hvorvidt nullhypotesen, om det ikke finnes noen klustere, kan forkastes eller ikke.

"Klustertypen" beskriver om området er del av et kluster som har høye (HH) eller lave (LL) verdier. For uteliggere vil "klustertypen" beskrive om området har høye verdier omgitt av områder med lave verdier (HL) eller omvendt (LH).

I denne studien ble Local Moran's I-testen benyttet til å analysere verdiene for antibiotikaforbruket på kommunenivå (antall resepter/hund) der hver kommune representerer et område. Det ble selektert for klustere og uteliggere med høye verdier, henholdsvis HH og HL ( $p\text{-verdi} < 0,05$ ), fordi det er disse som er av relevans når det gjelder identifikasjon av risikoområder for utvikling av resistens.

## 4 Resultater

Totalt antall ekspederte resepter på antibakterielle midler til hund økte signifikant med 13,4 % i løpet av perioden 2004-2008 ( $p < 0,001$ ). Antall resepter per 1000 hunder økte tilsvarende (Tabell 4.1).

*Tabell 4.1. Antall resepter (Rp) på antibakterielle midler ekspedert fra apotek til bruk på hund fordelt på veterinær- og humanpreparater og antall ekspederte resepter per 1000 hunder per år for årene 2004-2008. Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.*

	2004	2005	2006	2007	2008
Humanpreparater	50 415	47 150	45 143	43 873	42 342
Veterinærpreparater	85 816	92 360	99 813	106 061	112 098
Totalt	136 231	139 510	144 956	149 934	154 440
Antall Rp/1000 hunder	338	346	360	372	383

Andelen årlige ekspederte resepter på antibakterielle veterinærpreparater til hund hadde en signifikant økning i studieperioden, fra 63,0 % til 72,6 % ( $p < 0,001$ ), mens resepter på humanpreparatene viste en signifikant reduksjon fra 37,0 % til 27,4 % ( $p < 0,001$ ). Antallet antibakterielle veterinærpreparater (preparat, styrke, formulering og pakningsstørrelse) registrert på markedet til hund i studieperioden viste en liten økning fra 74 i 2004 til 77 i 2008 (4,1 %) men var relativt stabilt de siste tre årene av studieperioden.

Gjennomsnittlig antall ekspederte pakninger per resept viste en liten, men signifikant økning (4,5 %) fra 1,33 pakninger i 2004 til 1,39 pakninger i 2008 ( $p = 0,009$ ) (Tabell 4.2).

*Tabell 4.2. Gjennomsnittlig antall pakninger på antibakterielle midler til hund levert ut per resept ekspedert fra apotek til hundeeier per år for årene 2004-2008. Rådata er hentet fra Reseptregisteret.*

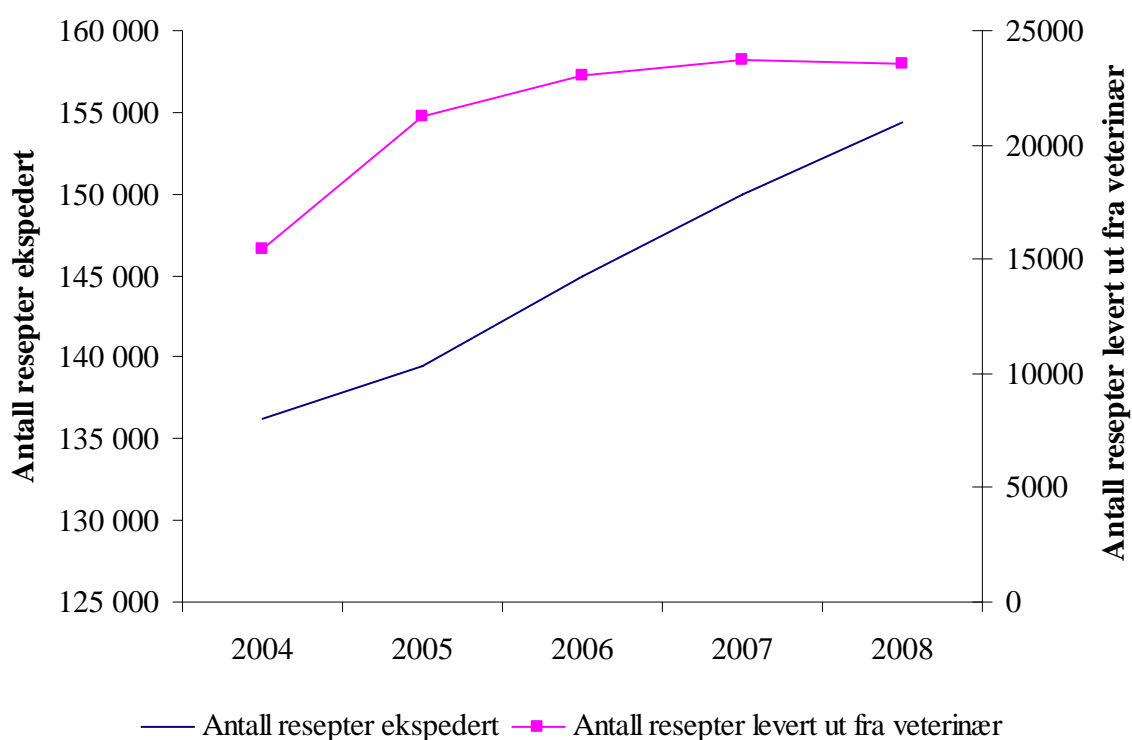
	2004	2005	2006	2007	2008
Sum antall pakninger ekspedert	181 286	189 535	197 317	207 057	214 777
Sum antall resepter ekspedert	136 231	139 510	144 956	149 934	154 440
Gjennomsnittlig antall pakninger per resept	1,33	1,36	1,36	1,38	1,39

Antall resepter på antibakterielle midler estimert levert ut fra veterinær i forbindelse med konsultasjon til bruk på hund for årene 2004-2008 er vist i Tabell 4.3. Utleveringen fra veterinær utgjorde et tillegg til reseptene som ble ekspedert fra apotek på 10,2 % i 2004, 13 % i 2005, 2006 og 2008 og 13,7 % i 2007.

Tabell 4.3. Antall resepter på antibakterielle midler som ble estimert levert ut fra veterinær i forbindelse med konsultasjon til bruk på hund per år for årene 2004-2008. Data er hentet fra Reseptregisteret.

	2004	2005	2006	2007	2008
Sum antall pakninger levert ut	20 583	28 900	31 347	32 787	32 769
Gjennomsnittlig antall pakninger per resept	1,33	1,36	1,36	1,38	1,39
Antall resepter levert ut	15 476	21 250	23 049	23 758	23 575

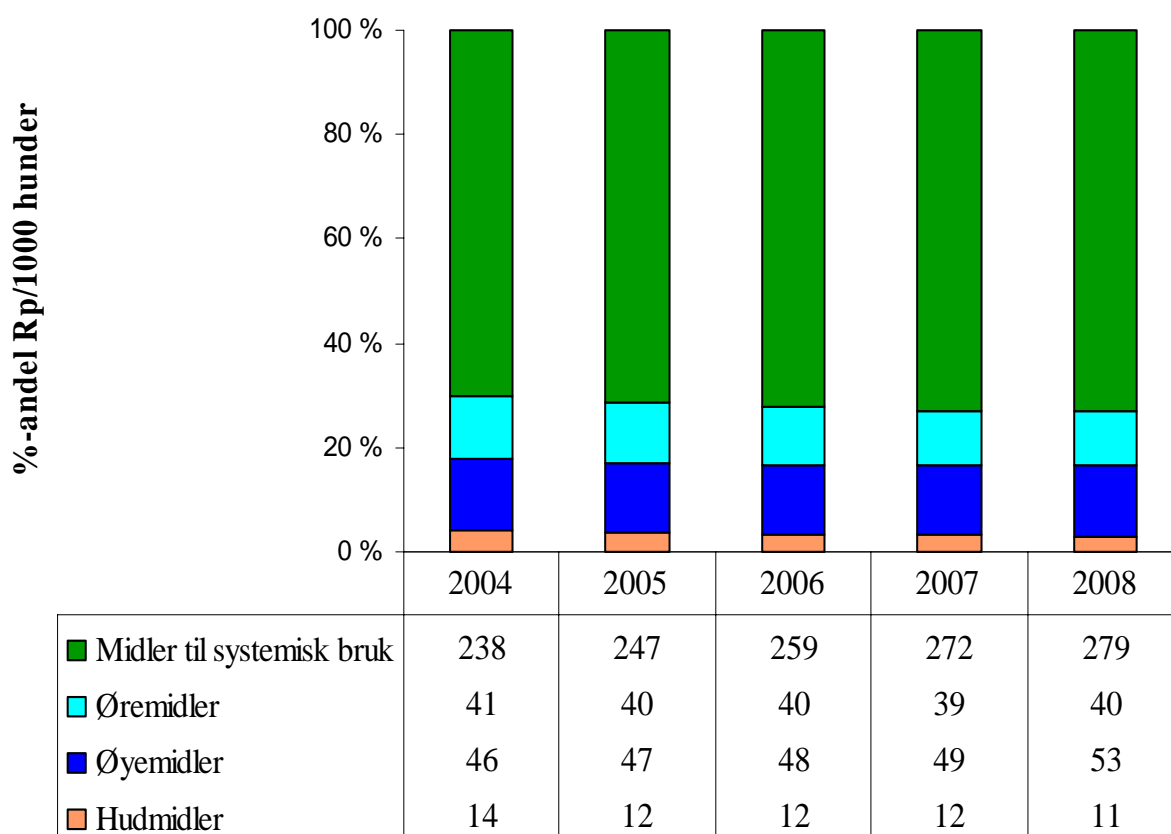
Det var ingen signifikant økning i antall resepter på antibakterielle midler til hund estimert levert ut fra veterinær i forbindelse med konsultasjon fra 2004 til 2008 ( $p=0,066$ ). Antall resepter levert ut fra veterinær i årene 2004-2008 var godt korrelert ( $R=0,824$ ) med antall ekspederte resepter for tilsvarende periode (Figur 4.1).



Figur 4.1. Antall resepter på antibakterielle midler til hund ekspedert fra apotek og antall resepter på antibakterielle midler til hund estimert levert ut fra veterinær i forbindelse med konsultasjon per år for årene 2004-2008 ( $R=0,824$ ). Rådata er hentet fra Reseptregisteret.

Prosentfordeling og antall ekspederte resepter på antibakterielle midler til hund per terapeutiske grupper (ATC/ATCvet koder) per 1000 hunder per år fra 2004 til 2008 er vist i Figur 4.2. I denne figuren er resepter på midler mot tarminfeksjoner slått sammen med midler til systemisk bruk siden de kun utgjør en andel på ca. 1 % og fordi begge gruppene vil selekttere for resistente bakterier i tarmen. Antibakterielle midler til systemisk bruk var den hyppigst forskrevne gruppen av de inkluderte midlene og utgjorde årlig ca 70 % for alle 5

årene (Figur 4.2). Forskrivningen av denne gruppen økte signifikant med 17,2 % i studieperioden ( $p < 0,001$ ). I løpet av samme periode viste forskrivningen av øyemidler en signifikant økning på 15,2 % ( $p = 0,019$ ). Forskrivningen av hudmidler og øremidler ble redusert med henholdsvis 21,4 % ( $p = 0,058$ ) og 2,4 % ( $p = 0,215$ ).

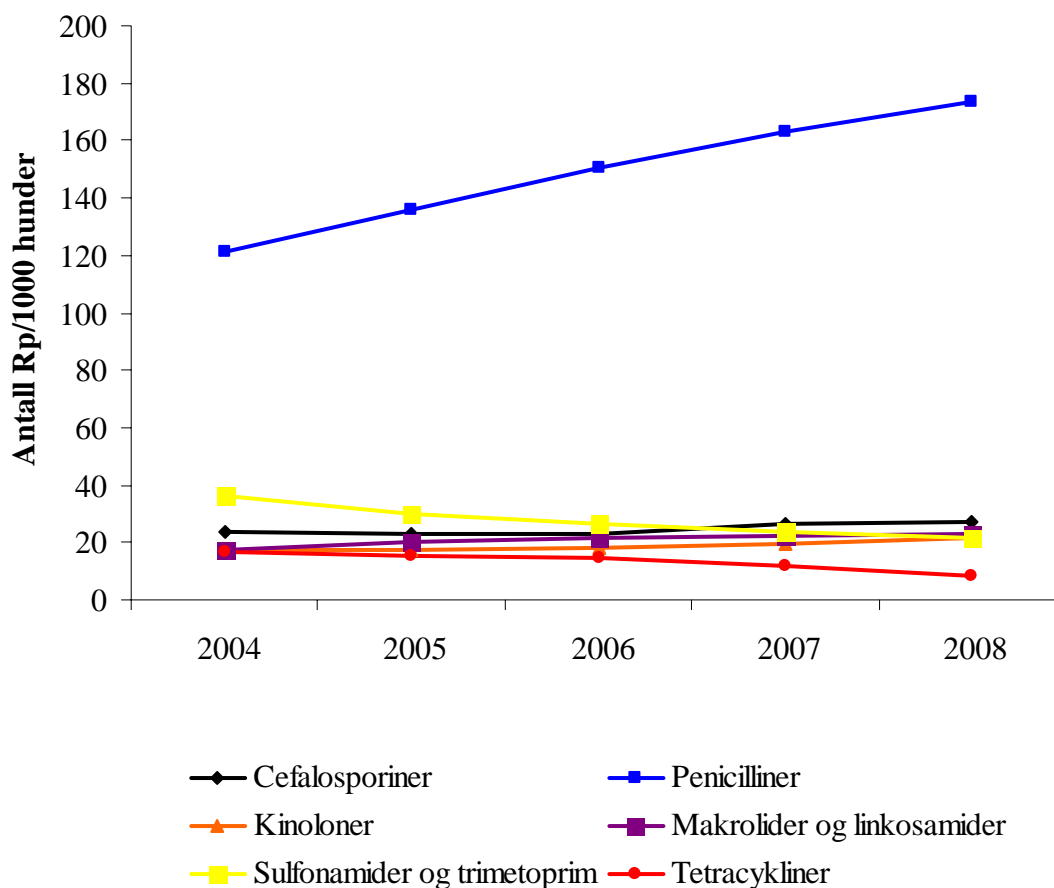


Figur 4.2. Prosent-andel av ekspederte resepter (Rp) og antall ekspederte resepter (tabell) fra apotek på antibakterielle midler til hund per 1000 hunder per år for årene 2004-2008, fordelt på hudmidler (D06A+QJ51), midler til systemisk bruk (QJ/J+QA07A), øyemidler (S01A/QS01A) og øremidler (S02A/QS02C). Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub

#### 4.1 Forskrivning av midler til systemisk bruk

Fordelingen av ekspederte resepter på antibakterielle midler til systemisk bruk (ATC/ATCvet-gruppe J01/QJ01) til hund per 1000 hunder per år for årene 2004-2008 er vist i Figur 4.3. Penicilliner utgjorde den største andelen av ekspederte resepter i denne gruppen for alle 5 årene og økte signifikant med 43,8 % fra å være en andel på 51,7 % i 2004 til 63,0 % i 2008 ( $p = 0,002$ ). Av de andre midlene i denne gruppen var det bare forbruket av sulfonamider og trimetoprim og av tetracykliner som gikk ned. Forbruket av sulfonamider og trimetoprim viste

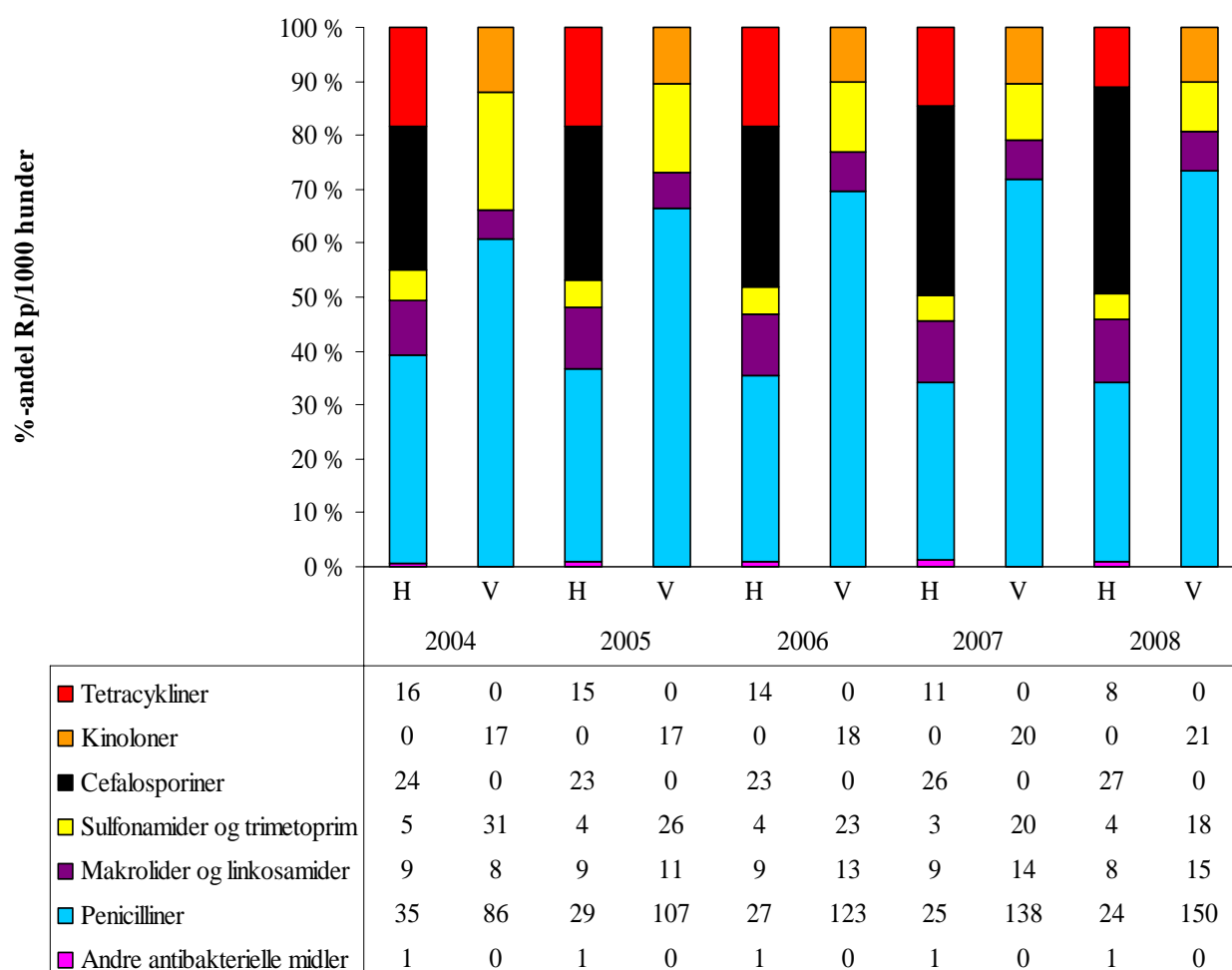
en signifikant reduksjon på 38,9 %, fra 36 til 22 resepter per 1000 hunder ( $p=0,003$ ), mens for tetracyklinene ble det vist en nedgang på 52,9 % i samme periode, fra 17 resepter til 8 resepter per 1000 hunder ( $p=0,014$ ).



Figur 4.3. Antall ekspederte resepter (Rp) fra apotek på antibakterielle midler til hund per 1000 hunder per år for årene 2004-2008 til systemisk bruk, fordelt på ATC/ATCvet-grupper JO1/QJ01. Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

Preparater inneholdende amfenikoler, aminoglykosider, kombinasjoner av antibakterielle midler og andre antibakterielle midler er ikke inkludert fordi de utgjør andeler  $<1\%$  (gjelder alle 5 årene).

Forbruket av antibakterielle midler til systemisk bruk til hund fordelt på human- og veterinærpreparater, som andeler og antall resepter per 1000 hunder, er vist i figur 4.4. Både for humanpreparatene og veterinærpreparatene var penicilliner den hyppigst ekspederte antibiotikagruppen i alle studieårene. For veterinærpreparatene var det en signifikant økning i andelen av ekspederte resepter på penicilliner, fra 60,6 % i 2004 til 73,5 % i 2008 ( $p=0,007$ ) mens for humanpreparatene var det en signifikant nedgang i andelen av resepter på penicilliner (fra 38,5 % til 33,3 %) i løpet av studieperioden ( $p=0,020$ ).

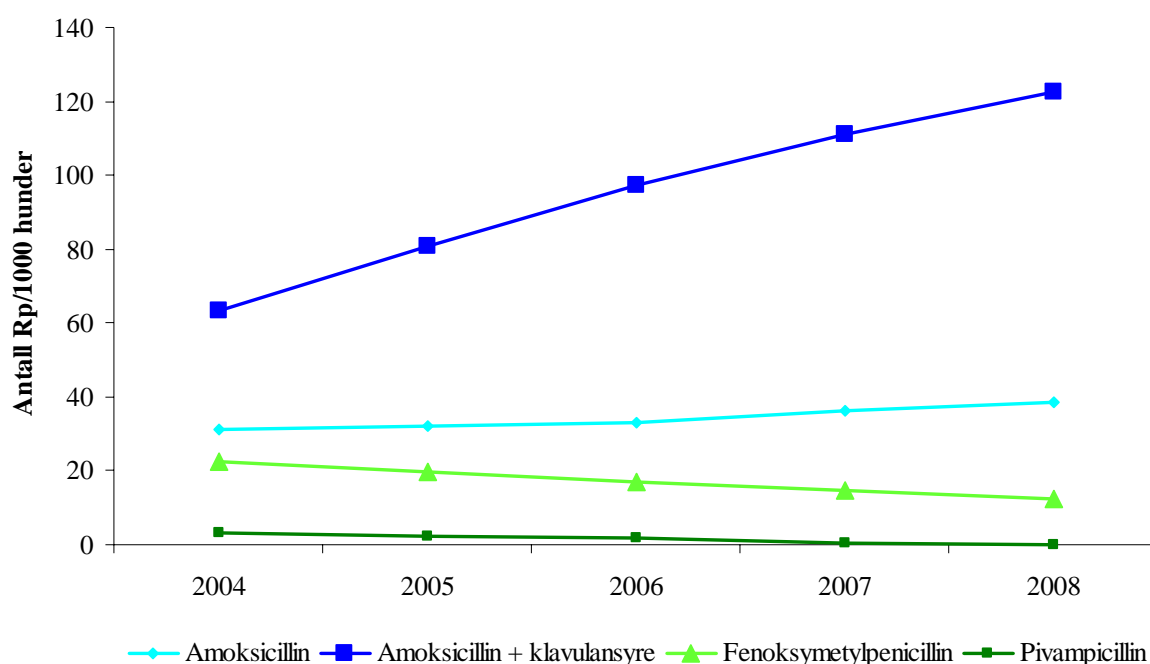


Figur 4.4. Prosent-andel av ekspederte resepter (Rp) og antall ekspederte resepter (tabell) fra apotek på antibakterielle midler til hund per 1000 hunder per år for årene 2004-2008 til systemisk bruk fordelt på ATC/ATCvet-grupper JO1(humanpreparater=H) og QJ01(veterinærpreparater=V). Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

Veterinærpreparater inneholdende tetracykliner, andre betalaktamantibakterielle midler, kombinasjoner av antibakterielle midler og andre antibakterielle midler, samt humanpreparater inneholdende amfenikoler, aminoglykosider og kinoloner er ikke inkludert fordi de utgjør andeler <1 % (gjelder alle 5 årene).

Av tetracykliner og cefalosporiner ble det i hovedsak brukt humanpreparater. Andelen av ekspederte resepter på tetracykliner innen humanpreparatene ble redusert fra 18,3 % til 11,0 % i studieperioden ( $p=0,050$ ) mens andelen av ekspederte resepter på cefalosporiner innen humanpreparatene økte signifikant fra 26,6 % til 38,2 % ( $p=0,005$ ). I 2004 og 2005 utgjorde antall resepter med tetracyklinpreparatet Vibramycin (tabletter og mikstur) en andel på henholdsvis 38,0 % og 35,9 % av alle reseptene ekspedert på tetracyklin. Denne andelen sank imidlertid til 1,5 % i 2007 og 0 % i 2008.

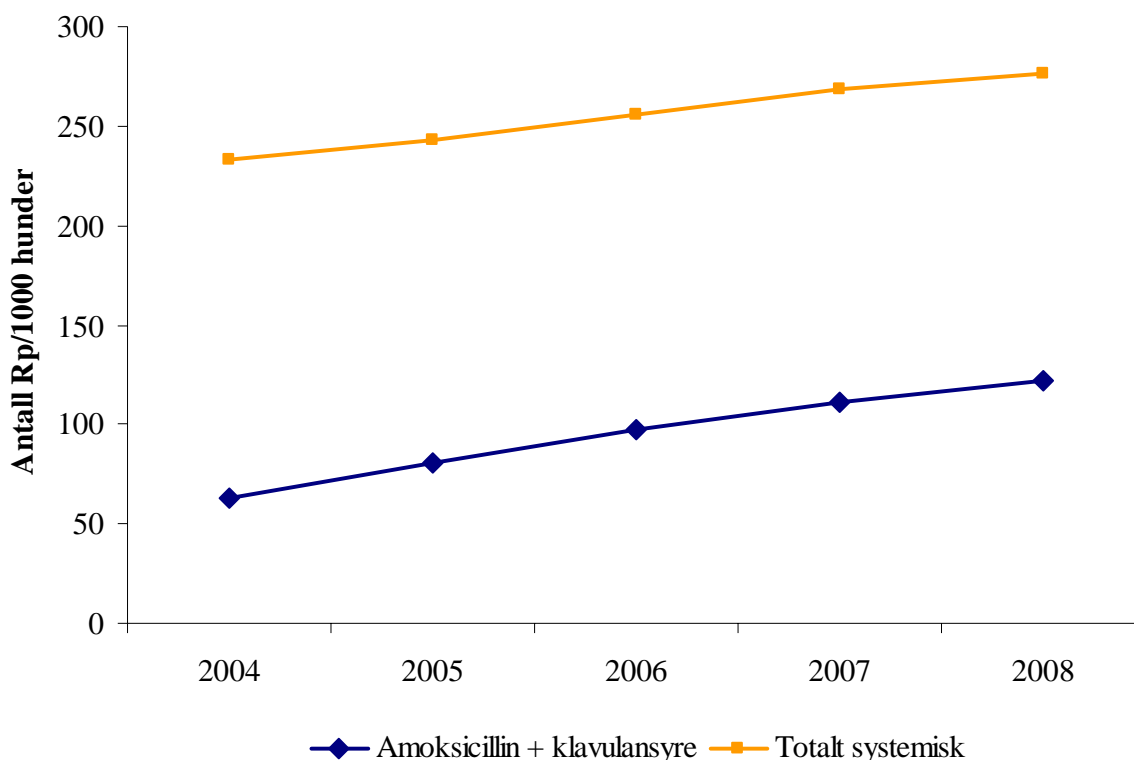
Fordelingen av ekspederte resepter på de ulike substansene og kombinasjoner av substansene for penicilliner til systemisk bruk (ATC/ATCvet-gruppe J01C/QJ01C) til hund per 1000 hunder for årene 2004-2008 er vist i Figur 4.5. Kombinasjonspreparater med amoksisicillin+klavulansyre (veterinærpreparat) var de hyppigst rekvirerte preparatene og økte fra 63 resepter per 1000 hunder i 2004 til 122 resepter per 1000 hunder i 2008. Dette er en signifikant økning på 93,6 % ( $p<0,001$ ). Bruken av fenoksymetylpenicillin (humanpreparat) ble redusert signifikant i studieperioden med en nedgang på 46 % ( $p<0,001$ ).



Figur 4.5. Antall ekspederte resepter (Rp) ekspedert fra apotek på antibakterielle midler til hund per 1000 hunder per år for årene 2004-2008, fordelt på ATC/ATCvet grupper J01C/QJ01C. Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

Preparater inneholdende amoksisicillin+taxobactam, benzathinbenzylpenicillin+prokainpenicillin, kloksacillin, picmecillinam, ampicillin, benzylpenicillin, dikloksacillin og prokainpenicillin er ikke inkludert fordi de utgjør andeler <1 % (gjelder alle 5 årene).

Økningen i totalt antall resepter ekspedert til systemisk bruk til hund per 1000 hunder og antall ekspederte resepter med amoksisicillin+klavulansyre til hund per 1000 hunder var høykorrelert ( $R=0,996$ ) som vist i Figur 4.6.



Figur 4.6. Totalt antall resepter (Rp) ekspedert fra apotek på antibakterielle midler til systemisk bruk (J01/QJ01) til hund per 1000 hunder per år og antall ekspederte Rp til hund per 1000 hunder per år med amoksicillin+klavulansyre, for årene 2004-2008 ( $R=0,991$ ). Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

## 4.2 Forskrivning av kritisk viktige antibakterielle midler

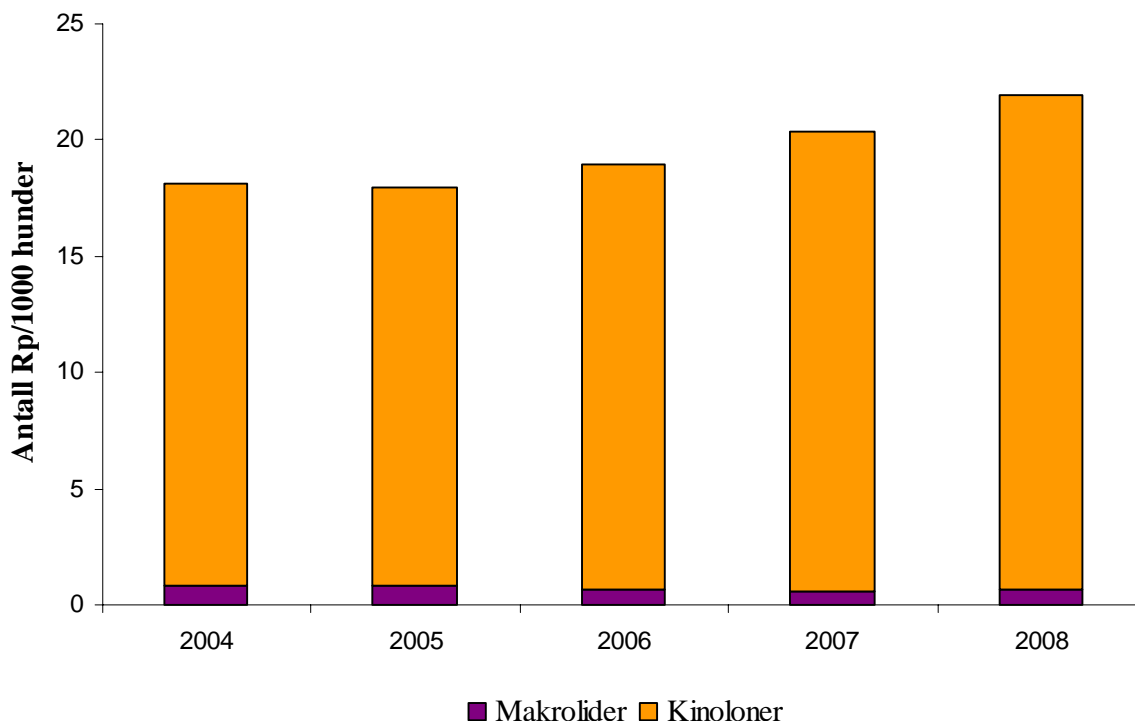
Antallet ekspederte resepter av de kritisk viktige antibakterielle midlene (CIA) makrolider og kinoloner (Figur 4.7) til hund viste en signifikant økning på 21,5 % fra 18 til 22 resepter per 1000 hunder fra 2004 til 2008 ( $p=0,014$ ). For 3. generasjons cefalosporiner var antall ekspederte resepter per 1000 hunder  $<0,5$  ( $<1$  %) i alle studieårene, mens det ikke ble ekspedert noen resepter på 4. generasjons cefalosporiner til hund i denne perioden.

Det var ingen signifikante endringer i andelen av ekspederte resepter av CIA av totalt antall ekspederte resepter på antibakterielle midler til systemisk bruk til hund fra 2004 til 2008 ( $p=0,638$ ).

Av CIA dominerte kinolonene. Kinolonene utgjorde ca 7 % av reseptene til systemisk bruk per år og viste en signifikant økning (23,5 %) i antallet ekspederte resepter per 1000 hunder



fra 17 i 2004 til 21 i 2008 ( $p=0,011$ ). Antall ekspederte resepter på makrolider viste ingen signifikante endringer ( $p=0,139$ ).

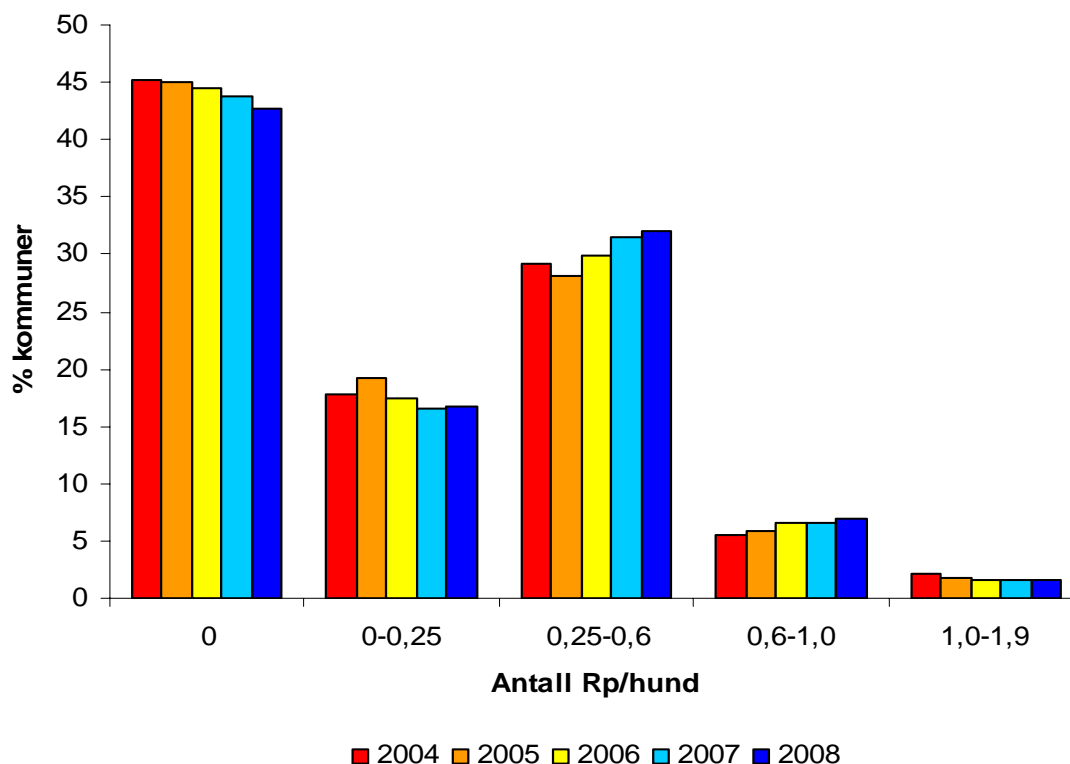


Figur 4.7. Antall ekspederte resepter (Rp) fra apotek på antibakterielle midler til hund per 1000 hunder per år for årene 2004-2008, fordelt per makrolider (J01F) og kinoloner (J01M/QJ01M). Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

3. generasjons cefalosporiner QJ01D/J01D er ikke inkludert fordi de utgjør en andel  $<1\%$  (gjelder alle 5 årene). Ingen Rp på 4. generasjons cefalosporiner.

### 4.3 Geografisk fordeling

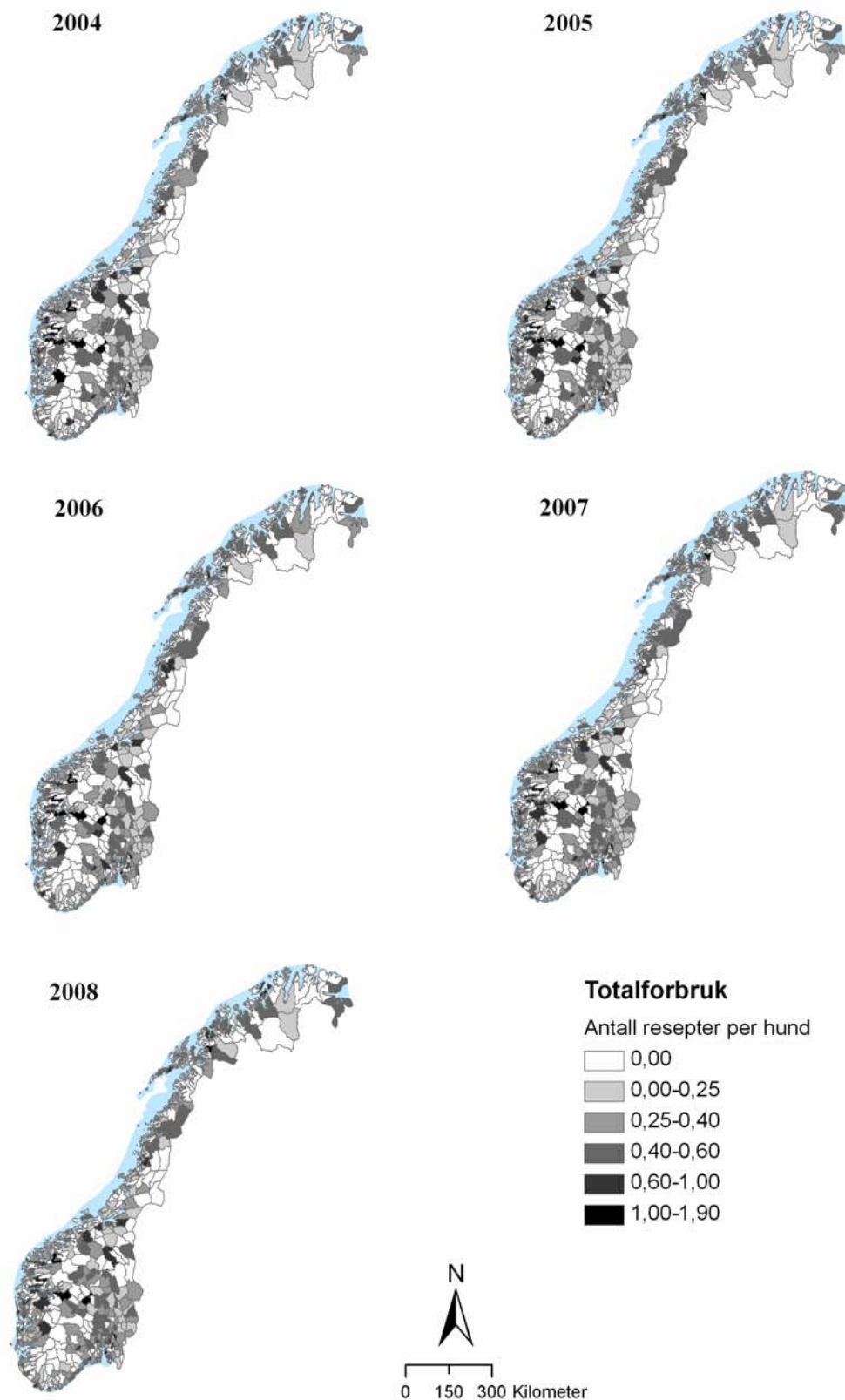
Andel (%) av kommuner i Norge hvor det har blitt ekspedert henholdsvis 0,  $>0-0,25$ ,  $>0,25-0,6$ ,  $>0,6-1$  og  $>1-1,9$  resepter på antibakterielle midler per hund og år er vist i Figur 4.8. Andelen av kommunene hvor det ikke ble ekspedert resepter til hund gikk ned i løpet av studieperioden (5,6 %). I samme periode økte andelen kommuner med  $>0,6-1,0$  resepter per hund signifikant ( $p=0,007$ ), mens andelen kommuner med  $1,0-1,9$  resepter per hund viste en signifikant nedgang ( $p=0,046$ ).



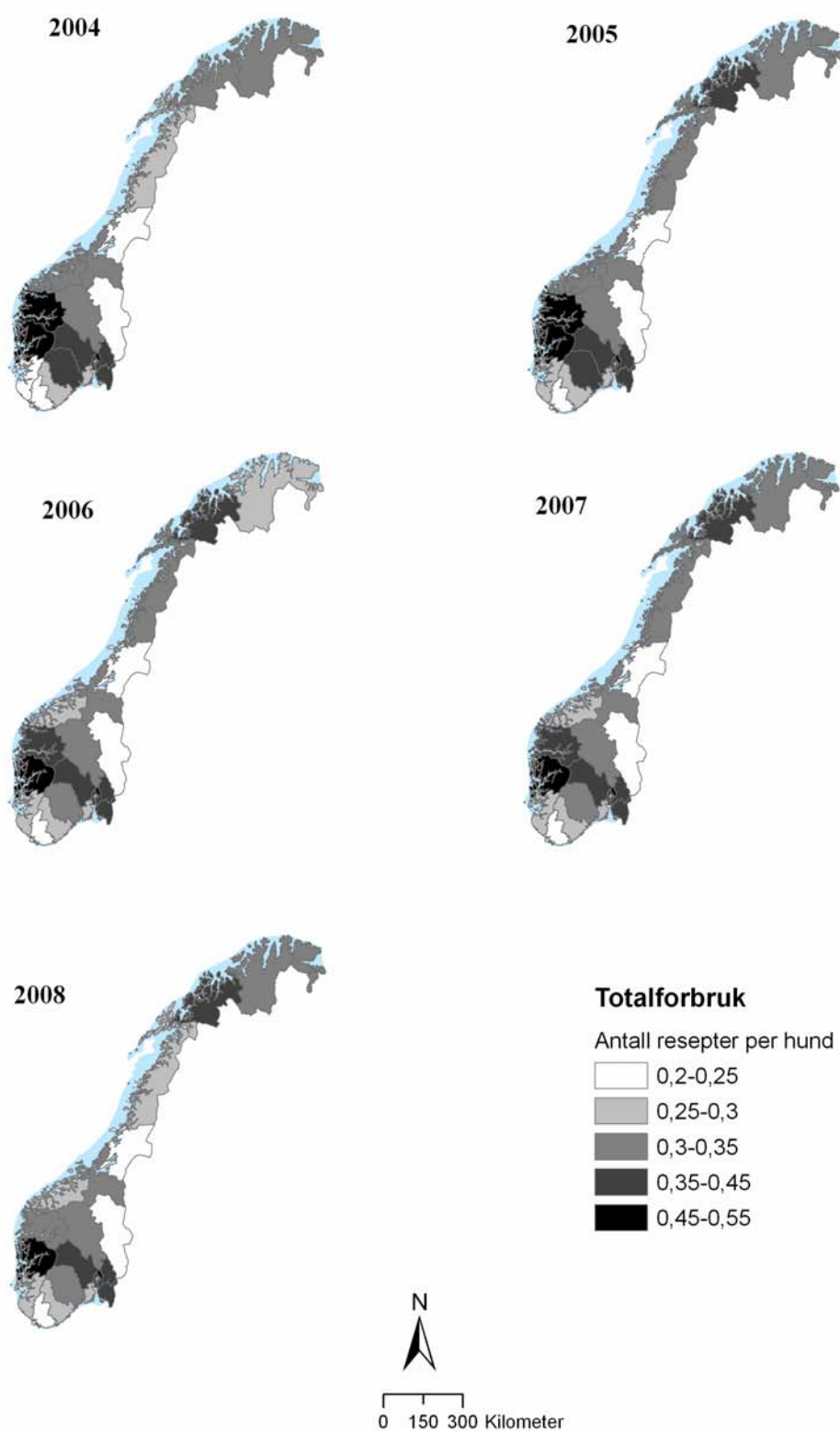
Figur 4.8. Frekvensfordeling på kommunenivå av antall resepter (Rp) på antibakterielle midler per hund for årene 2004-2008. Rådata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

Den geografiske fordelingen av det totale forbruket av antibakterielle midler til hund per kommune og fylke er stabil over studieperioden, som vist i Figur 4.9 og 4.10.

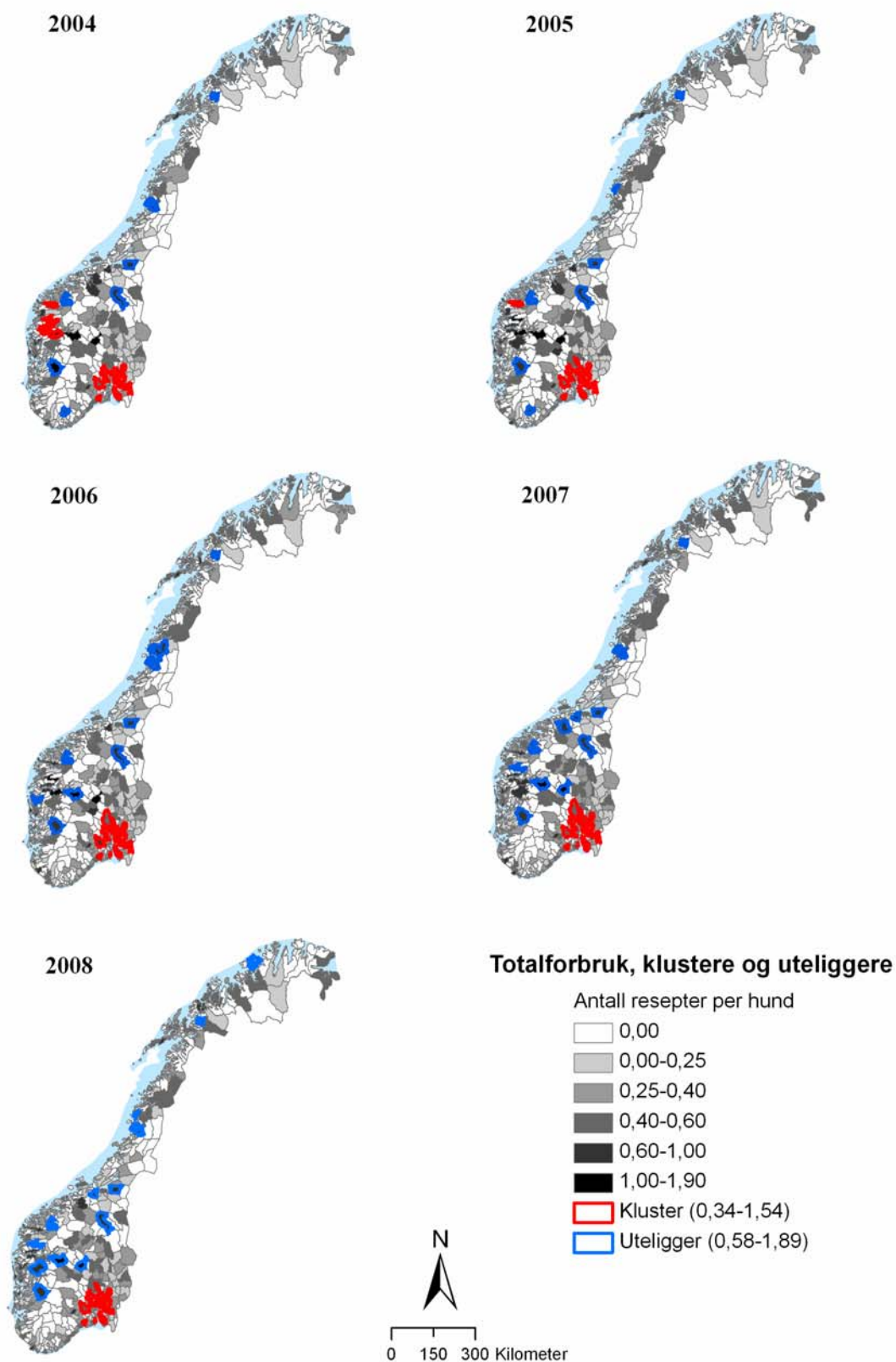
For forbruket ble det detektert et relativt stort kluster på Sør-Østlandet (Oslo, Akershus, Østfold, Buskerud og Vestfold) for alle studieårene (Figur 4.11). Antall ekspederte resepter per hund i kommunene som inngikk i klusteret varierte fra 0,34 til 1,54. Gjennomsnittet av antall ekspederte resepter per hund i dette klusteret viste en signifikant økning fra 0,54 til 0,58 resepter per hund fra 2004 til 2008 ( $p < 0,001$ ). I 2004 og 2005 ble det også identifisert kluster på Vestlandet i området rundt Bergen (Figur 4.11). Andelen identifiserte uteliggere var relativt stabil i studieperioden og var spredt over hele landet. Antall resepter per hund i disse uteliggerne varierte fra 0,58 til 1,89 (Figur 4.11).



Figur 4.9. Antall ekspederte resepter på antibakterielle midler per hund per kommune i Norge i 2004-2008. Reseptdata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

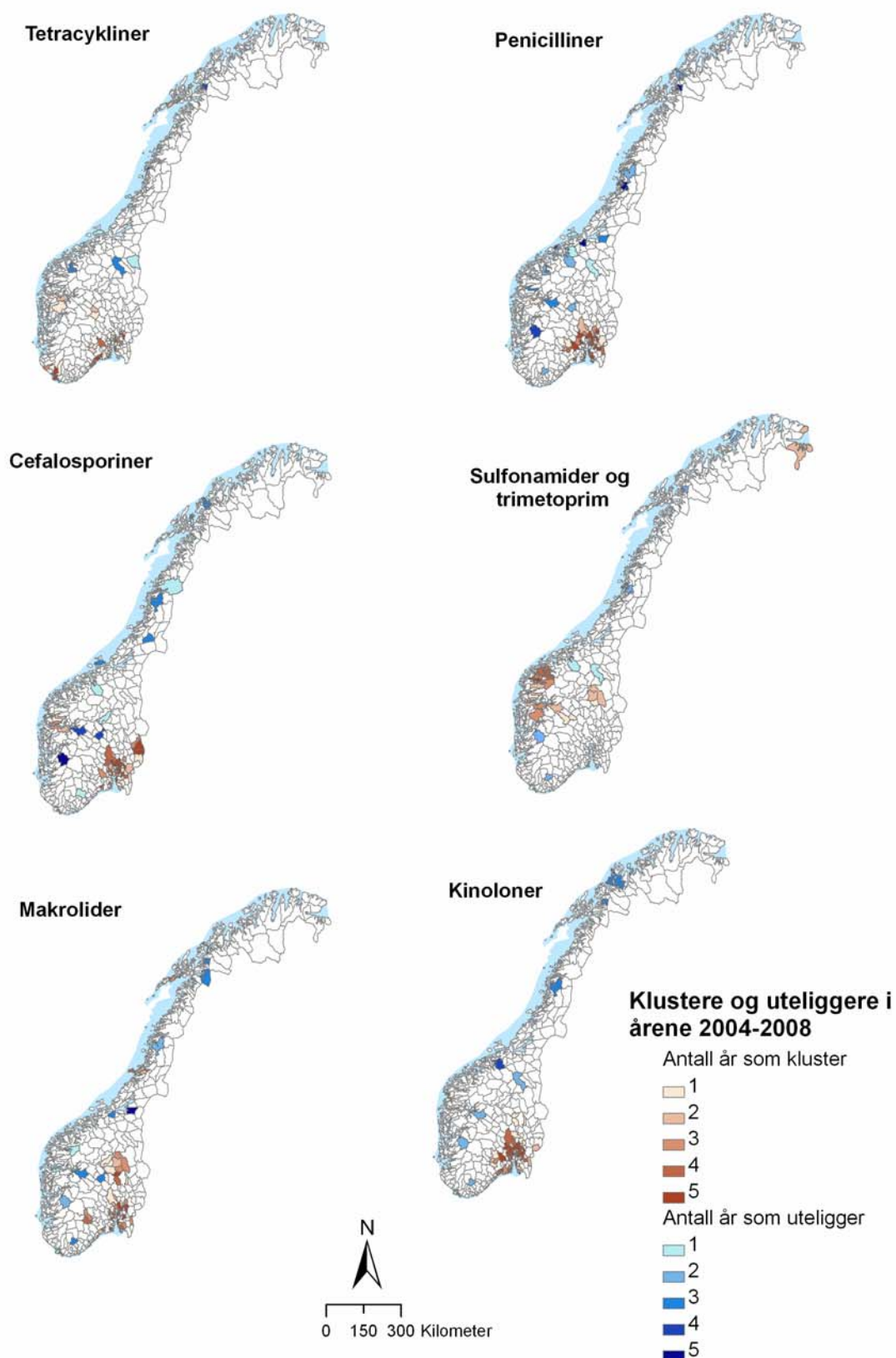


Figur 4.10: Antall ekspederte resepter på antibakterielle midler per hund per fylke i Norge i 2004-2008. Reseptdata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.



Figur 4.11. Antall ekspederte resepter på antibakterielle midler per hund per kommune i Norge, med klustere og uteliggere, i 2004-2008. Reseptdata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

For forskrivningsmønsteret av kinoloner, makrolider, cefalosporiner og penicilliner ble det detektert klustere hovedsakelig lokalisert på Østlandet (Figur 4.12). Dette samsvarte i stor grad med klusterne som ble detektert for totalforbruket av antibakterielle midler til hund i samme periode. For sulfonamider og trimetoprim ble det identifisert klustere på Vestlandet og i deler av Finnmark, mens det for tetracykliner ble identifisert klustere både på Vestlandet, Sørlandet og Østlandet. Andelen kommuner som var inkludert i de ulike klustrene varierte noe fra år til år (Figur 4.12). Andelen kommuner som ble identifisert som uteliggere varierte også noe fra år til år og var spredt over hele landet (Figur 4.12).



Figur 4.12. Antall ekspederte resepter på antibakterielle midler til systemisk bruk per hund per kommune i Norge, med klustere og uteliggere, i 2004-2008. Reseptdata er hentet fra Reseptregisteret og data for antall hunder er hentet fra Norsk Kennel Klub.

## 5 Diskusjon

### 5.1 *Materiale og metode*

Salgsdata, i antall pakninger, for alle veterinære antibakterielle midler fra grossister (Grossiststatistikken) og data for ekspederte pakninger av alle veterinære antibakterielle preparater (Reseptregisteret) for årene 2005-2008 viste en høy grad av overensstemmelse ( $R=0,997$ ). Antall solgte pakninger identifisert gjennom Grossiststatistikken var 1 % (2005), 0,8 % (2006) og 0,9 % (2009) høyere enn tilsvarende data fra Reseptregisteret, mens for 2007 var dette tallet 0,1 % høyere (Kari Grave, personlig meddelelse, upubliserte data). Videre ble det funnet at veterinærers utlevering i forbindelse med konsultasjon av antibakterielle midler til hund maksimalt kan representere et tillegg i antall resepter på mellom 10 % og 14 %. Av de midlene som er inkludert i estimatet er det god grunn til å anta at veterinærer har levert ut en del av disse til bruk til andre dyrearter også, slik som katt, og at estimatet derfor er et overestimat. Det kan derfor konkluderes med at data fra Reseptregistret som er brukt i denne studien er etterrettelige og at datamaterialet kan betegnes som representativt for forskrivningen av antibakterielle midler til hunder i Norge i studieperioden.

Norsk Kennel Klub oppgir at antall hunder i Norge var stabilt i studieperioden og derfor ble data for antall hunder for 2005 brukt som studiepopulasjon for alle årene. Det har ikke vært mulig å validere dette, men en må kunne anta NKK har et system som fanger opp en eventuell økning eller reduksjon i hundepopulasjonen. Det antas derfor at den observerte økningen i forbruket av antibakterielle midler til hund er reell.

Dersom alle hundene som ble behandlet med antibakterielle midler kun ble behandlet en gang i angjeldende år, vil antall ekspederte resepter/1000 hunder per år representere antall behandlede hunder/1000 hunder per år. Fordi enkelte infeksjoner, slik som pyodermier, ofte behandles flere ganger i løpet av et år gir denne målemetoden et overestimat for antall behandlede hunder. I tillegg kan veterinærene velge å reitere resepter. Det betyr at en resept kan benyttes flere ganger, noe som kan være tilfelle for infeksjoner som krever langtidsbehandling. I Reseptregisteret vil dette imidlertid registreres som flere uavhengige resepter, noe som også vil kunne gi et overestimat for antall behandlede hunder. Det er ikke mulig å korrigere for dette fordi det ikke er data for hunders identitet i Reseptregisteret.



Når det gjelder geografisk visualisering og presentasjon av data på kommunenivå, er det en usikkerhet når det gjelder estimerte antall ekspederte resepter per hund per kommune. Grunnen til dette er at alle kommuner har rapportert at de har hunder, men ikke alle kommuner har apotek. Antall ekspederte resepter fra apotek per kommune er dividert med oppgitt antall hunder for den samme kommunen. For kommunene med apotek vil man derfor kunne få et overestimat for antibiotikaforbruket fordi hundeeiere i kommuner uten apotek vil måtte hente ut antibakterielle midler i kommuner som har apotek. Dermed blir antallet ekspederte resepter høyere i forhold til den registrerte hundepopulasjonen i kommunen fordi antallet vil inkludere resepter til hunder som ikke er hjemhørende i kommunen. Dersom man hadde fått oppgitt hundeeiers hjemkommune i Reseptregisteret ville man unngått denne feilkilden.

På grunn av den ovenfornevnte usikkerheten vil Local Moran's I-testen kunne detektere kommuner med apotek, som er omgitt av kommuner uten apotek, som falske uteliggere. Dersom flere nabokommuner som har apotek, har mange omliggende kommuner uten apotek, kan dette gi falske klustere.

En måte å forsøke å løse problemet med eventuelle overestimat for antibiotikaforbruket i kommuner med apotek, samt problemet med falske klustere og uteliggere, kunne være å dele Norge inn i større regioner slik at man får minst ett apotek i hver region. På denne måten vil man redusere sannsynligheten for at man får detektert falske klustere og uteliggere fordi man vil få et riktigere forholdstall mellom antall ekspederte resepter og den registrerte hundepopulasjonen sammenliknet med analyser på kommunenivå. Klusterne og uteliggerne som detekteres på regionsnivået vil imidlertid omfatte større områder med flere kommuner sammenliknet med resultater på kommunenivå. Derved ville man måtte gjøre risikobaserte undersøkelser for resistens i flere kommuner.

Et eksempel på en mulig regionsinndeling er inndelingen som Mattilsynet benytter. Mattilsynet er delt inn i 54 distriktskontorer (regioner) (Mattilsynet 2010) og denne inndelingen vil kanskje kunne være hensiktsmessig fordi den er inndelt etter naturlige geografiske områder. Preliminære analyser som er gjort på et tilsvarende regionsnivå (M. Norström, upubliserte resultater) tyder likevel på at resultatene fra denne masterstudien stort sett gir et godt bilde av den geografiske fordelingen av forskrivningsmønsteret av antibakterielle midler til hund.

Data over totalforbruket ble, i tillegg til presentasjon på kommunenivå, aggregert på fylkesnivå. På dette nivået reduseres eventuelle feilkilder og man får mindre geografiske forskjeller fordi man har større geografiske enheter og fordi alle fylkene har flere apotek. Man vil derved få data for totalt antall ekspederte resepter per fylke dividert på antall hunder registrert i tilhørende fylke. Identifikasjon av klustere og uteliggere på fylkesnivå vil imidlertid være lite hensiktsmessig fordi det gir upresise data med hensyn til risikobasert resistensovervåking. Det er først og fremst på kommunenivå det er ønskelig å detektere klustere og uteliggere, både med tanke på risikobasert resistensundersøkelser samt med tanke på kvalitetsforbedring av forskrivninger i veterinærenes praksis.

## 5.2 Resultater

Formålet med studien var å kartlegge antibiotikaforbruket til hunder i Norge i perioden 2004-2008, samt å undersøke om data fra Reseptregisteret kan benyttes til risikobasert prøvetaking av resistens hos hund.

Studien indikerer en signifikant økning på 13,4 % i forbruket av antibakterielle midler til hund i perioden 2004-2008. En mulig forklaring på den observerte økningen i forbruket kunne være økt prevalens og insidens av bakterielle infeksjonssykdommer, eventuelt inkludert opptreden av nye bakterielle infeksjonssykdommer. Det finnes imidlertid ingen informasjon som tyder på økt forekomst av bakterielle sykdommer hos hund i Norge.

Økt forekomst av resistens mot antibakterielle midler kan også være med på å forklare noe av økningen i antibiotikaforbruket. Pyodermier for eksempel, som er en av de vanligste årsakene til at hundeeiere oppsøker veterinær, forårsakes som oftest av ulike stafylokokkarter hvor antibiotikabehandling ofte vil være indisert (NORMNORM-VET 2009; Statens legemiddelkontroll 2000). Tidligere studier viser imidlertid at resistens mot ulike antibakterielle midler, deriblant penicilliner, fusidinsyre og tetracyklin, er relativt vanlig blant stafylokokkisolater fra norske hunder med hud- og øreinfeksjoner. Resistensforekomsten ser også ut til å øke over tid (Norström et al. 2009; NORMNORM-VET 2009). På bakgrunn av dette, og eventuelt fordi mange veterinærer ikke foretar rutinemessige resistensunderøkelser av ”pyodermihunder”, er det stor sannsynlighet for at mange hunder med denne lidelsen blir feilmedisinert. Dette vil over tid kunne bidra til flere konsultasjoner hos veterinær og økt antall ekspederte resepter på antibakterielle midler fra apotek.

Noe av økningen i forbruket av antibiotika til hund kan muligvis også skyldes at det er blitt et økt fokus på behandling av hunder fordi hunder gradvis har fått høyere sosial betydning. Hundeeiere ser på hundene sine som fullverdige familiemedlemmer og oppsøker muligvis veterinær ved symptomer på sykdom oftere enn tidligere. Dette kan også ha medført at det har blitt økt etterspørsel av mer avanserte kirurgiske inngrep som krever postoperativ antibiotikabehandling og som derved utløser en resept når hunden sendes hjem. Videre kan bedre behandlingsalternativer føre til at hunder lever lenger. Økt alder kan gi økt insidens av bakterielle infeksjoner. Totalt sett vil dette kunne føre til flere ekspederte resepter på antibakterielle midler til hunder.

Kombinasjonen amoksisillin+klavulansyre (veterinærpreparater) utgjorde den største andelen av de ekspederte reseptene på antibakterielle midler til systemisk bruk til hund i løpet av studieperioden og utgjorde også den største andelen av økningen av midlene til systemisk bruk. En mulig forklaring på dette kan være at det tidligere er funnet lite resistens mot disse midlene. I en studie der det ble gjort resistensundersøkelse av 508 stafylokokkisolater fra hund med pyodermier i Norge i perioden 2004-2005 (Helgesen et al. 2008) ble det imidlertid funnet resistens mot amoksisillin+klavulansyre og selv om den var lav kan dette indikere en begynnende resistensutvikling mot disse antibakterielle midlene (Helgesen et al. 2008). Dette er betenkelig siden forbruket av amoksisillin+klavulansyre er relativt høyt og økende. I tillegg kan eventuelle endringer i forskrivningsmønsteret, med utvikling mot for eksempel lengre kurer (reiterasjon av resept) eller gjentatte behandlinger av pyodermier med amoxicillin+klavulansyre, også ha bidratt til flere ekspederte resepter.

Av CIA ble det observert en økning i antallet ekspederte resepter på kinoloner. En mulig årsak til dette kan være at kinoloner, sammenliknet med andre antibakterielle midler som må doseres flere ganger per dag, kun behøver å doseres én gang per dag. Dette er en fordel for hundeeierne som er på jobb og som derfor ikke har anledning til å medisiner flere ganger i løpet av dagen. I tillegg har kinolonene en lav bivirkningsprofil og siden de virker bakterisid på en rekke bakterier kan de derved brukes mot de fleste bakterielle infeksjoner (Veterinærkatalogen 2009).

For midler til systemisk bruk var det bare tetracykliner, trimetoprim og sulfonamider som viser en nedgang i forbruket. Avregistreringen av Vibramycin® tabletter (2007) og mikstur (2008), som utgjorde i underkant av 40 % av forskrivningen av tetracyklinpreparater til hund

før de ble avregistrert, kan sannsynligvis ha bidratt til nedgangen i forbruket av tetracyklinpreparater. Nedgangen i bruken av trimetoprim og sulfonamider kan være et resultat av økt redsel for bivirkningene som ofte assosieres med disse midlene (Heiene et al. 2004).

Det ble funnet en signifikant reduksjon i både antallet og andelen av resepter på humanpreparater av totalt antall resepter på antibiotika til hund i studieperioden. Siden antall registrerte veterinærpreparater på markedet ikke økte nevneverdig, og økningen i forskrivningen av veterinærpreparater i stor grad omfattet preparater som har vært på markedet en stund (amoksisillin+klavulansyre), kan dette bety at veterinærene i økende grad følger forskrivningskaskaden.

I Sverige er det observert en nedgang på 11 % i antall ekspederte resepter på antibakterielle midler til systemisk bruk til per 1000 hunder i perioden 2006-2008 (SVARM 2009). I 2006 ble det rekvirert 402 resepter på antibakterielle midler til systemisk bruk per 1000 hunder mens i 2008 var dette tallet på 357 (SVARM 2009). Årsakene til denne nedgangen antas i hovedsak å skyldes at man i Sverige har hatt flere kampanjer med fokus på antibiotikaresistens og riktig bruk av antibiotika. En av grunnene til disse kampanjene var funnet av det første tilfellet av klinisk MRSA i 2006. Det ble raskt et tema at det var en økt fare for spredning av slike bakterier i og mellom dyreklinikker og sykehus. I tillegg ble det i 2007 publisert statistikk over antibiotikaforbruk til hunder. Begge hendelsene fikk stor oppmerksomhet fra landets veterinærer, men også i media, inkludert TV, radio og som førsteside-nyheter i flere store aviser. I løpet av 2007 og 2008 ble det holdt mange foredrag og seminarer angående riktig bruk av antibakterielle midler til hund både på kongresser og i klinikker rundt om kring i hele landet. I tillegg ble retningslinjene for bruk av antibakterielle midler til bruk mot hudinfeksjoner endret. Det antas at hunder i Sverige har de samme typene og samme innsidens av antibakterielle infeksjoner som hunder i Norge. Den kraftige nedgangen i bruken av antibiotika til systemisk bruk til hund i Sverige kan tyde på at forbruket av antibakterielle midler har vært høyere enn det som egentlig har vært nødvendig. Det er derfor ikke usannsynlig at deler av økningen i forbruket av antibakterielle midler til hund i Norge skyldes unødig bruk.

For å kunne identifisere årsaker til den observerte økningen i antibiotikaforbruket, for eksempel om det skyldes unødig bruk, kan en metode være å studere sammenhengen mellom

diagnose og forskrivning. Slike studier, såkalte diagnose-reseptstudier, er blitt gjort i veterinærmedisin i blant annet Finland og Sverige (Billqvist 2009; Rantala et al. 2004). I studien gjort av Billqvist ble det samlet inn spørreskjema fra 57 veterinærer i Sverige. Det ble funnet at forskrivningsmønsteret og retningslinjer for bruk av antibakterielle midler til hund viste god overensstemmelse, men at det bør gjøres ytterligere studier på grunn av relativt høy grad av usikkerhet (Billqvist 2009). Studien gjort av Rantala var en retrospektiv studie som omfattet 1300 hunder i Finland og viste varierende grad av overensstemmelse mellom diagnose og forskrevet antibakterielt middel (Rantala et al. 2004).

Veterinærers utlevering av antibakterielle midler i forbindelse med konsultasjon har også økt i studieperioden og var godt korrelert med økningen i totalt antall ekspederte resepter i samme periode. Dette innebærer at det er et relativt konstant forhold mellom utlevering fra veterinær og totalbruken av antibakterielle midler til hund. Det ser ikke ut til at denne økningen skyldes økt konkurransevirkosomhet mellom smådyrsklinikker siden det ikke ble observert økt utlevering i områder der klinikk tettheten var høyere enn gjennomsnittet. Økt utlevering som en konsekvens av dårligere apotektilgjengelighet er heller ikke en aktuell forklaringsmodell siden antall apotek i Norge har økt siden den nye apotekloven trådte i kraft 1. mars 2001 (Apotekforeningen 2010).

Det ble funnet geografiske forskjeller i forbruket og i forskrivningsmønsteret av antibakterielle midler til hund, noe som holdt seg relativt stabilt i studieperioden. For det totale antibiotikaforbruket ble det funnet klustere på Sør-Østlandet (Oslo, Akershus, Østfold, Buskerud og Vestfold) for alle 5 årene, mens det i de to første årene også ble funnet klustere på Vestlandet i området rundt Bergen. Gjennomsnittsverdien for antall resepter per hund for alle kommunene som inngikk i klusteret på Sør-Østlandet økte i løpet av studieperioden. Dette sammenfaller med totaløkningen av antall ekspederte resepter på antibakterielle midler til hund i løpet av den samme perioden.

At det ble detektert klustere på Sør-Østlandet og på Vestlandet kan ha en sammenheng med at hundetettheten er høyest i disse områdene. Dette kan øke mulighetene for kontaktsmitte og derved hyppigheten av bakterielle infeksjonssykdommer hos hundene i disse områdene. Flere smådyrsklinikker og høyere befolkningstetthet i disse områdene kan også tenkes å bidra til økt forskrivning og forbruk av antibakterielle midler til hund. I tillegg kan enkelte raser, som eventuelt er mer mottagelige for infeksjoner enn andre raser, være mer populære i tett

befolkede områder enn i andre områder, både av praktiske og andre årsaker. Forskjellige forskrivningsvaner og holdninger blant veterinærer og holdninger blant hundeeiere i byer i forhold til ”på landet”, i tillegg til sosiale og økonomiske faktorer, kan også være mulige forklaringer.

For forskrivningsmønsteret av midler til systemisk bruk ble det identifisert klustere for kinoloner, makrolider, cefalosporiner og penicilliner i de samme områdene som klusterne for totalforbruket. Når det gjelder penicilliner er ikke dette uventet siden denne antibiotikagruppen også utgjør en så stor andel av totalforbruket. Forklaringen på at det også ble identifisert klustere for kinoloner, makrolider, og cefalosporiner i de samme områdene kan være at det hovedsakelig er i tettbefolkede områder disse midlene blir brukt.

Det er vanskelig å forklare hvorfor det ble funnet klustere for forbruket av trimetoprim og sulfonamider på Vestlandet og i deler av Finnmark, men ikke på Sør-Østlandet. En mulig forklaring kan være at veterinærene har andre forskrivningsvaner der, sammenliknet med resten av landet. Dette gjelder også for klusterne i forbruket av tetracykliner som ble observert på Vestlandet, Østlandet og Sørlandet.

For både totalforbruket og de ulike substansgruppene ble det detektert kommuner som var uteliggere. Disse holdt seg relativt stabilt i studieperioden. De fleste av uteliggerne var imidlertid omgitt av kommuner uten apotek og antibiotikaforbruket i uteliggerne kan derved være sterkt overestimert. Dette er omtalt mer utførlig i materiale- og metodedelen av diskusjonen.

Sammenhengen mellom økt antibiotikaforbruk og økt forekomst av resistens er svært godt dokumentert, og det er derfor sannsynlig at forekomsten av resistens er høyere i kommunene som inngår i de detekterte klustere. Data fra Reseptregisteret over antibiotikaforbruk til hunder vil kunne være nyttig både for å se på trender i forbruket, men også for å kunne identifisere risikoområder for utvikling av resistens slik at man kan foreta risikobasert prøvetaking av bakterieisolater fra hunder i kommunene som inngår i disse klusterne. På denne måten kan man identifisere utvikling av resistens. Videre vil data fra Reseptregisteret kunne benyttes til å identifisere faktorer som bidrar til å utvikle resistens, men også til

veiledning og kvalitetssikring av antibiotikabruk til hund i områdene som har et høyere forbruk eller et mer ugunstig forskrivningsmønster enn andre.

## 6 Konklusjon

Denne studien viste en økning i forbruket av antibakterielle midler til hund i perioden 2004-2008. Antibakterielle midler til systemisk bruk dominerte og i denne gruppen var amoxicillin+klavulansyre det hyppigst forskrevne preparatet. Av de kritisk viktige antibakterielle midlene for humanmedisinen ble det observert en økning i bruken av kinoloner. Det kan være flere årsaker til den observerte økningen av antibakterielle midler til hund. For å identifisere disse årsakene må det imidlertid gjøres ytterligere studier.

Det ble funnet geografiske forskjeller i forbruket og i forskrivningsmønsteret av antibakterielle midler til hund. Dette holdt seg relativt stabilt i studieperioden. For totalforbruket ble det detektert klustere på Sør-Østlandet i alle studieårene, men i de to første årene ble det i tillegg funnet klustere på Vestlandet. For forskrivningsmønsteret av midlene til systemisk bruk ble det funnet klustere i de samme områdene som for totalforbruket, men det ble også funnet klustere på Sørlandet og i deler av Finnmark for enkelte av midlene.

Data fra Reseptregisteret kan benyttes til risikobasert prøvetaking av resistensforekomst hos hund i de kommunene som inngår i de detekterte klusterne, men det bør gjøres analyser på regionsnivå av en størrelsesorden som sikrer at hver region har minst ett apotek for å få mer valide resultater. Videre kan Reseptregisteret kunne benyttes til identifikasjon av faktorer som bidrar til å utvikle resistens, samt til veiledning og kvalitetssikring av antibiotikabruk til hund.



---

## Referanser

- Aarestrup, F. M. (2006). "The origin, evolution, and local and global dissemination of antimicrobial resistance." *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, F. M. Aarestrup, ed., American society for microbiology, Washington, D.C., 339-359.
- Anadon, A., Pradella, G., Klose, V., Spring, P., Plail, R., Schatzmayr, G., Montessia, C., and Calini, F. (2006). "Workshop III: 2006 EU ban on antibiotics as feed additives: consequences and perspectives." *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 29, 41-46.
- Anderson, E. S., and Lewis, M. J. (1965). "Drug resistance and its transfer in *Salmonella typhimurium*." *Nature*, 206(984), 579-583.
- Angulo, F. J., Nargund, V. N., and Chiller, T. C. (2004). "Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance." *J Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health*, 51(8-9), 374-379.
- Anonym (2009a). "Joint opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections." *EFSA Journal*, 7(11), 1-78.
- Anonym (2009b). "Mer om antibiotika og antibiotikaresistens." <http://www.unn.no/om-antibiotika-og-resistens/category8925.html>, lest 30.10.09.
- Anselin, L. (1995). "Local indicators of spatial association- LISA." *Geographical Analysis*, 27(2), 93-115.
- Apotekforeningen (2010). "Apotek og legemidler 2010." Apotekforeningen, Oslo.
- Avison, M. B. (2005). "New approaches to combating antimicrobial drug resistance." *Genome Biol*, 6(13), 243-247.
- Bates, J., Jordens, Z., and Selkon, J. B. (1993). "Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci." *Lancet*, 342(8869), 490-491.
- Beaber, J. W., Hochhut, B., and Waldor, M. K. (2004). "SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes." *Nature*, 427(6969), 72-74.
- Billqvist, M. (2009). "Antibiotika till hund- en diagnos-förskrivningsstudie." Uppsala universitet, Uppsala.
- Borgen, K., Sorum, M., Wasteson, Y., and Kruse, H. (2001). "VanA-type vancomycin-resistant enterococci (VRE) remain prevalent in poultry carcasses 3 years after avoparcin was banned." *Int. J Food Microbiol.*, 64(1-2), 89-94.
- Bush, K. (2003). "Other beta-lactam antibiotics." *Antibiotic and Chemotherapy; Anti-infective agents and their use in therapy.*, R. G. Finch, D. Greenwood, S. R. Norrby, and R. J. Whitley, eds., Churchill Livingstone, London, 259-267.

- Butaye, P., Cloeckaert, A., and Schwarz, S. (2003). "Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria." *Int. J Antimicrob. Agents*, 22(3), 205-210.
- Chauvin, C., Beloeil, P. A., Orand, J. P., Sanders, P., and Madec, F. (2002). "A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France." *Prev. Vet. Med.*, 55(2), 109-120.
- Clinical and laboratory standards institute (2008). "Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals; Approved Standard-Third edition." *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 28(8), 1-116.
- Cohen, S. P., McMurry, L. M., Hooper, D. C., Wolfson, J. S., and Levy, S. B. (1989). "Cross-resistance to fluoroquinolones in multiple-antibiotic-resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: decreased drug accumulation associated with membrane changes in addition to OmpF reduction." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33(8), 1318-1325.
- Deurenberg, R. H., and Stobberingh, E. E. (2008). "The evolution of *Staphylococcus aureus*." *Infect. Genet. Evol.*, 8(6), 747-763.
- Edqvist, L., and Pedersen, K. B. (2001). "Antimicrobials as growth promoters: resistance to common sense." *Late Lessons from Early Warnings: The Precautionary Principle 1896–2000*, P. harremores, D. Gee, M. MacGarvin, A. Stirling, J. Keys, and B. Wynne, eds., The European Environment Agency, Copenhagen, 64-72.
- Endtz, H. P., Ruijs, G. J., van, K. B., Jansen, W. H., van der Reyden, T., and Mouton, R. P. (1991). "Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine." *J Antimicrob. Chemother.*, 27(2), 199-208.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2010). "EUCAST definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values." <http://www.srga.org/Eucastwt/eucastdefinitions.htm>, lest 22.04.2010.
- Fleming, A. (2001). "On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929." *Bull. World Health Organ*, 79(8), 780-790.
- Gaustad, P. (2001). "[Mechanisms behind the development of antibiotic resistant bacteria]." *Tidsskr. Nor Laegeforen.*, 121(26), 3090-3094.
- Grave, K., Jensen, V. F., McEwen, S. A., and Kruse, H. (2006). "Monitoring of antimicrobial drug usage in animals: methods and applications." *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, F. M. Aarestrup, ed., American society for microbiology, Washington, D.C., 375-395.
- Grave, K., McEwen, S. A., Tollefson, L., and Kruse, H. (2008). "Veterinary pharmacoepidemiology - for the protection of human health." *Pharmacoepidemiology*

- and Therapeutic Risk Management*, A. G. Hartzema, H. H. Tilson, and K. A. Chan, eds., Harvey Whitney books company, Cincinnati, 965-992.
- Greenwood, D., and Whitley, R. (2003). "Modes of action." *Antibiotic and Chemotherapy; Anti-infective agents and their use in therapy*, R. G. Finch, D. Greenwood, S. R. Norrby, and R. J. Whitley, eds., Churchill Livingstone, London, 11-24.
- Guardabassi, L., and Courvalin, P. (2006). "Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance." *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, F. M. Aarestrup, ed., American society for microbiology, Washington, D.C., 1-18.
- Guardabassi, L., Schwarz, S., and Lloyd, D. H. (2004). "Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria." *J. Antimicrob. Chemother.*, 54(2), 321-332.
- Hancock, R. E., and Speert, D. P. (2000). "Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment." *Drug Resist. Updat.*, 3(4), 247-255.
- Handal, T., and Olsen, I. (2002). "Antibakteriell resistens med vekt på betalaktamaser." *Tandläkartidningen*, 94(1), 30-35.
- Harbottle, H., Thakur, S., Zhao, S., and White, D. G. (2006). "Genetics of antimicrobial resistance." *Anim Biotechnol.*, 17(2), 111-124.
- Heiene, R., Krontveit, R., Barton, L., and Bangen, M. (2004). "Valg av antibakterielle midler til hund og katt." *Norsk veterinærtidsskrift*, 116(10), 664-678.
- Heir, E., Langsrud, S., Sidhu, M. S., and Steinbakk, M. (2001). "Kan desinfeksjonsmidler bidra til bakteriell antibiotikaresistens?" *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 121(27), 3201-3206.
- Helgesen, K. O., Sævik, B. K., Morgan, N. A., Sunde, M., Norstrom, M., Berge, C. K., Kovacevic, B., and Sørum, H. (2008). "Pyodermi hos hund- forekomst av antibiotikaresistens hos  $\beta$ - toksiske stafylokokker og norske veterinærers behandlingsrutiner." *Norsk veterinærtidsskrift*, 120(1), 5-15.
- Hofshagen, M., Heier, B. T., and Hauge, K. (2009). "Zoonoserapporten 2008." Veterinærinstituttet, Oslo.
- Høiby, E. A., Vestrheim, D. F., Caugant, D. A., and Gammelsrud, K. W. (2008). "[Bacterial resistance against antibiotics]." *Tidsskr. Nor Laegeforen.*, 128(21), 2452-2456.
- Hsueh, P. R., Teng, L. J., Tseng, S. P., Chang, C. F., Wan, J. H., Yan, J. J., Lee, C. M., Chuang, Y. C., Huang, W. K., Yang, D., Shyr, J. M., Yu, K. W., Wang, L. S., Lu, J. J., Ko, W. C., Wu, J. J., Chang, F. Y., Yang, Y. C., Lau, Y. J., Liu, Y. C., Liu, C. Y., Ho, S. W., and Luh, K. T. (2004). "Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and *Choleraesuis* from pigs to humans, Taiwan." *Emerg. Infect. Dis.*, 10(1), 60-68.
- Jakobsen, L., Kurbasic, A., Skjot-Rasmussen, L., Ejrnaes, K., Porsbo, L. J., Pedersen, K., Jensen, L. B., Emborg, H. D., Agerso, Y., Olsen, K. E., Aarestrup, F. M., Frimodt-

- Moller, N., and Hammerum, A. M. (2009). "Escherichia coli Isolates from Broiler Chicken Meat, Broiler Chickens, Pork, and Pigs Share Phylogroups and Antimicrobial Resistance with Community-Dwelling Humans and Patients with Urinary Tract Infection." *Foodborne. Pathog. Dis.*.
- Jensen, L. B., Frimodt-Moller, N., and Aarestrup, F. M. (1999). "Presence of erm gene classes in gram-positive bacteria of animal and human origin in Denmark." *FEMS Microbiol. Lett.*, 170(1), 151-158.
- Kahlmeter, G. (2002). "Laboratory control of antimicrobial therapy; Anti-infective agents and their use in therapy." *Antibiotic and chemotherapy; Anti-infective agents and their use in therapy*, R. G. Finch, D. Greenwood, S. R. Norrby, and R. J. Whitley, eds., Churchill Livingstone, London, 112-119.
- Kahlmeter, G., Brown, D. F., Goldstein, F. W., MacGowan, A. P., Mouton, J. W., Osterlund, A., Rodloff, A., Steinbakk, M., Urbaskova, P., and Vatopoulos, A. (2003). "European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria." *J. Antimicrob. Chemother.*, 52(2), 145-148.
- Klare, I., Heier, H., Claus, H., Reissbrodt, R., and Witte, W. (1995). "vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry." *FEMS Microbiol. Lett.*, 125(2-3), 165-171.
- Klare, I., Heier, H., Claus, H., and Witte, W. (1993). "Environmental strains of *Enterococcus faecium* with inducible high-level resistance to glycopeptides." *FEMS Microbiol. Lett.*, 106(1), 23-29.
- Kruse, H., and Sorum, H. (1994). "Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments." *Appl. Environ. Microbiol.*, 60(11), 4015-4021.
- Lambert, P. (2004). "Mechanisms of action of antibiotics and synthetic anti-infective agents." *Hugo and Russell's pharmaceutical microbiology*, S. P. Denyer, N. A. Hodges, and S. P. Gorman, eds., Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 202-219.
- Leclercq, R. (2002). "Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications." *Clin. Infect. Dis.*, 34(4), 482-492.
- Livermore, D. M. (2001). "Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems." *J Antimicrob. Chemother.*, 47(3), 247-250.
- Long, K. S., Hansen, L. H., Jakobsen, L., and Vester, B. (2006). "Interaction of pleuromutilin derivatives with the ribosomal peptidyl transferase center." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50(4), 1458-1462.
- Lowy, F. D. (2003). "Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*." *J Clin. Invest.*, 111(9), 1265-1273.
- Lunden, K. O. (2008). "Dyreklinikk.no." [www.dyreklinikk.no](http://www.dyreklinikk.no), lest 03.12.2009.

- 
- Madigan, M. T., and Martinko, J. M. (2006). "Cell structure/function." *Biology of Microorganisms*, Pearson Education, Inc., New Jersey, 55-100.
- Mattilsynet (2010). "Kart over Mattilsynets distrikter og regioner." [http://www.mattilsynet.no/om\\_mattilsynet](http://www.mattilsynet.no/om_mattilsynet), lest 16.04.2010.
- McEwen, S. A., Aarestrup, F. M., and Jordan, D. (2006). "Monitoring of antimicrobial resistance in animals: principles and practices." *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, F. M. Aarestrup, ed., American society for microbiology, Washington,D.C., 397-413.
- Mingeot-Leclercq, M. P., Glupczynski, Y., and Tulkens, P. M. (1999). "Aminoglycosides: activity and resistance." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43(4), 727-737.
- Morgan, M. (2008). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis?" *J Antimicrob. Chemother.*, 62(6), 1181-1187.
- NORMNORM-VET (2009). "Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway." Tromsø/Oslo.
- Norsk Kennel Klub (2006). "Statistikk." [http://www.nkk.no/nkk/public/openIndex?ARTICLE\\_ID=1086195691853](http://www.nkk.no/nkk/public/openIndex?ARTICLE_ID=1086195691853), lest 25.08.2009.
- Norström, M., Sunde, M., Tharaldsen, H., Mørk, T., Bergsjø, B., and Kruse, H. (2009). "Antimicrobial resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* in the Norwegian dog population." *Microb. Drug Resist.*, 15(1), 55-59.
- Prescott, J. F. (2008). "Antimicrobial use in food and companion animals." *Anim Health Res. Rev.*, 9(2), 127-133.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., and Moore, P. K. (2003). "Antibacterial drugs." *Pharmacology*, Churchill Livingstone, London, 635-652.
- Rantala, M., Holso, K., Lillas, A., Huovinen, P., and Kaartinen, L. (2004). "Survey of condition-based prescribing of antimicrobial drugs for dogs at a veterinary teaching hospital." *Vet. Rec.*, 155(9), 259-262.
- Salyers, A. A., and Whitt, D. D. (2002a). "Antimicrobial compounds." *Bacterial Pathogenesis; a molecular Approach*, American society for microbiology, Washington,D.C., 150-167.
- Salyers, A. A., and Whitt, D. D. (2002b). "How bacteria become resistant to antibiotics." *Bacterial pathogenesis; a molecular approach*, American society for microbiology, Washington,D.C., 168-184.
- Salyers, A. A., Gupta, A., and Wang, Y. (2004). "Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes." *Trends Microbiol.*, 12(9), 412-416.

- Schwarz, S., Cloeckaert, A., and Roberts, M. C. (2006). "Mechanisms and spread of antibacterial resistance to antimicrobial agents." *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, F. M. Aarestrup, ed., American society for microbiology, Washington, D.C., 73-98.
- Simonsen, G. S., Haaheim, H., Dahl, K. H., Kruse, H., Lovseth, A., Olsvik, O., and Sundsfjord, A. (1998). "Transmission of VanA-type vancomycin-resistant enterococci and vanA resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms." *Microb. Drug Resist.*, 4(4), 313-318.
- Smith, A. (2004). "Bacterial resistance to antibiotics." *Hugo and Russell's pharmaceutical microbiology*, S. P. Denyer, N. A. Hodges, and S. P. Gorman, eds., Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 220-232.
- Smith, H. W. (1968). "Anti-microbial drugs in animal feeds." *Vet. Rec.*, 83(6), 143-147.
- Stapleton, P. D., and Taylor, P. W. (2002). "Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation." *Sci. Prog.*, 85(1), 57-72.
- Statens kartverk (2009). "Norge digitalt." [http://www.statkart.no/?\\_to=914](http://www.statkart.no/?_to=914), lest 05.10.2009.
- Statens legemiddelkontroll (2000). "Terapianbefaling; bruk av antibakterielle midler til hund og katt." Statens legemiddelkontroll, Oslo.
- Statens legemiddelverk (2007). "Preparatomtale Altargo." [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_80333.aspx?SearchID=f86ea657-9c5a-4bf1-bd5f-8bf1578335f6](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=f86ea657-9c5a-4bf1-bd5f-8bf1578335f6), lest 06.10.2009.
- Statens legemiddelverk (2009). "Oversikt over landets apotek." [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_17016.aspx?filterBy=CopyToPharma](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_17016.aspx?filterBy=CopyToPharma), lest 22.11.2009.
- Statistisk sentralbyrå (2008). "Endring i kommune- og fylkesinndelingen i perioden 01.01.1988 til og med 01.01.2008." [http://www.ssb.no/kommuner/kommune88\\_08.html](http://www.ssb.no/kommuner/kommune88_08.html), lest 27.09.2009.
- Stege, H., Bager, F., Jacobsen, E., and Thouggaard, A. (2003). "VETSTAT-the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals." *Prev. Vet. Med.*, 57(3), 105-115.
- Struelens, M. J. (2003). "The problem of resistance." *Antibiotic and chemotherapy; Anti-infective agents and their use in therapy*, R. G. Finch, D. Greenwood, S. R. Norrby, and R. J. Whitley, eds., Churchill Livingstone, London, 25-47.
- Sundsfjord, A., and Simonsen, G. S. (2008). "Antibiotikaresistens: Fra akademisk kuriositet til folkehelseproblem." <http://www.helsebiblioteket.no/microsite/Antibiotikaretningslinjer/1+Antibiotikaresistens>, lest 24.09.2009.

- SVARM (2009). "Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring." The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala.
- Swann, M. M. (1969). "Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. " Her Majesty's Stationary Office, London.
- Todar, K. (2008). "Bacterial Resistance to Antibiotics." [http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial\\_3.html](http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial_3.html), lest 12.02.2010.
- van den Bogaard, A. E., and Stobberingh, E. E. (2000). "Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans." *Int. J. Antimicrob. Agents*, 14(4), 327-335.
- Veterinærkatalogen (2009). "Preparatomtale Baytril." <http://www.veterinarkatalogen.no/>, lest 22.03.2010.
- Watanabe, T. (1963). "Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria." *Bacteriol. Rev.*, 27, 87-115.
- Watts, J. L., and Lindeman, C. J. (2006). "Antimicrobial susceptibility testing of bacteria of veterinary origin." *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, F. M. Aarestrup, ed., American society for microbiology, Washington, D.C., 29-35.
- Watts, J. L., and Yancey, R. J., Jr. (1994). "Identification of veterinary pathogens by use of commercial identification systems and new trends in antimicrobial susceptibility testing of veterinary pathogens." *Clin Microbiol. Rev.*, 7(3), 346-356.
- Weese, J. S., and van Duijkeren, E. (2010). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine." *Vet. Microbiol.*, 140(3-4), 418-429.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2009). "Definition and general considerations." [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/), lest 19.02.2010.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2010). "ATCvet." <http://www.whocc.no/atcvet/atcvet/>, lest 20.02.2010.
- World Health Organization (2004a). "2nd Joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options." Oslo, Norway, 15-18 March 2004.
- World Health Organization (2004b). "Joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: scientific assessment." Geneva, Switzerland, 1-5 December 2003.
- World Health Organization (2007). "Critically important antimicrobials for human medicine: categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use." Copenhagen, Denmark, 29-31 May 2007.

World organisation for animal health (2004). "Laboratory methodologies for bacterial antimicrobial susceptibility testing." [http://www.arriah.ru/PrivateWeb/books/77th-oie-session/esp/mmanual/A\\_00021.htm](http://www.arriah.ru/PrivateWeb/books/77th-oie-session/esp/mmanual/A_00021.htm), lest 22.04.2010.